

Comités du colloque

Comité Scientifique

Coprésidents :

BLIN Olivier (Université de la Méditerranée)
SCHWEBIG Annick (Actelion)

Institutions et associations :

ANTONINI Françoise (Alliance Maladies Rares)
ARNAUD Olivier (INSERM Transfert)
AYME Ségolène (Orphanet)
DUGUET Christophe (AFM)
FOURCADE Alexandra (DHOS - Plan Maladies Rares)
KACZOREK Michel (France Biotech)
NGUYEN Gérard (Eurordis)
PRIVAT Alain (FMO)
ROCHE Gilles (Eurobiomed)
SIRVEN Aude (ANR)
SOLETTI Jérôme (LEEM Recherche)
TORRENT FARNELL Josep (Fondation Dr Robert et COMP)
TOURNIER-LASSERVE Elisabeth (GIS – Maladies Rares)

Scientifiques et Centres de référence

Maladies Rares :

BLIN Olivier (Marseille)
CLAUSTRES Mireille (Montpellier)
DAUVILLIERS Yves (Montpellier)
DESNUELLE Claude (Nice)
HAMEL Christian (Montpellier)
HIBERT Marcel (Strasbourg)
LEVY Nicolas (Marseille)
SARDA Pierre (Montpellier)
TOUITOU Isabelle (Montpellier)

Entreprises :

BERRO Marine (Murigenetics)
BERTHE Jacquié (sanofi-aventis)
DUPUY Patrick (Orfagen)

GRANIER Luc-André (Advicenne Pharma)
MAUREL Jean-Claude (Medesis Pharma)
NORREEL Jean-Chretien (Pharmaxon)
PRUSS Rebecca (Trophos)
SCHWEBIG Annick (Actelion)
TEMSAMANI Jamal (CLL Pharma)
THOMAS René (Genzyme)

Comité d'Organisation

Président

ROCHE Gilles (Eurobiomed)

ASTERIOU Trias (Montpellier Agglomération)
ESCOJIDO Frédéric (Nîmes Métropole)
GANIVET Bénédicte (NRCT/DRC CHRU Nîmes)
GOUCHAM Arnaud-Yves/MARCHAL Sophie
(Conseil Régional Languedoc-Roussillon)
MAUREL Jean-Claude (Medesis Pharma)
MOREL Caroline (Eurobiomed)
NEGRE Olivier (Alliance Maladies Rares)
ROYERE Emilie (Eurobiomed)
SARDA Pierre (Centres de référence Maladies Rares)
TOUITOU Isabelle (Centres de référence Maladies Rares)
TALIANA Stéphane/MALET Henri
(CRCI Languedoc-Roussillon)
VIDAL Pierre/CORTOT Céline (Inserm Transfert)

Comité de lecture

AYME Ségolène
BOUQUET Céline
FERRY Antoine
MEYER François
MOREL Caroline
NGUYEN Gérard
SCHWEBIG Annick
TCHERNIA Gilles

Éditorial..... 1

Introduction

Présentation du colloque maladies rares et orphelines	
O. Blin, A. Schwebig	3

Conférences

État de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin	
S. Aymé	5
Les questions posées par les relations public-privé en R&D pour les maladies rares : point de vue d'un académique	
N. Levy	8
Les industries de la santé : vers un nouveau paradigme ? Impact sur les maladies rares	
A. Schwebig	11
Bien comprendre l'évaluation réglementaire des traitements des maladies rares	
F. Meyer	14
Plan national maladies rares : d'un plan à l'autre...	
G. Tchernia, G. Le Hénauff, B. Roussille, O. Kremp-Roussey	17
Rôles des associations de patients dans les maladies rares	
L. Tiennot-Herment	21

Ateliers

Approche physiopathologique pour des groupes de maladies... une opportunité pour des pistes thérapeutiques pour les maladies rares ?	
S. Amselem	23
Passer des modèles in vitro et animaux à l'homme : les spécificités des maladies rares sont-elles un frein ? L'établissement de la preuve de concept dans le traitement des maladies rares est-il une difficulté ?	
J. Micallef	24
Comment aborder les difficultés de financement selon les phases de développement des produits ?	
L.-A. Granier	26
Quel modèle de partenariat autour des registres ?	
S. Aymé	27

Conférences

Quels sont les leviers financiers existants ?	
A. Ferry	29
Quel est le rôle des centres de référence maladies rares ? Comment travailler avec un centre de référence maladies rares quand on est une entreprise ?	
I. Touitou	32

Quel peut être le rôle des structures de valorisation en termes de partenariats publics-privés pour les maladies rares ? Exemple de l'accord Inserm-Transfert/Eurobiomed	
M. Kaczorek, C. Bouquet	34
Les maladies rares : une priorité du pôle Eurobiomed	
J. Berthe	37
Spécificités et gestion de la communication et de la commercialisation des produits s'adressant à des maladies rares	
V. Gressin	39
Tests diagnostiques dans les maladies rares : outils existants (exemples) et attentes	
M. Delpech	42
Problème des petites séries : présentation du sujet par un fabricant spécialisé dans les petites séries	
J.-P. Conduzorgues	45

Ateliers

Chimiothèques et biobanques : gestion et mise à disposition	
J.-H. di Donato, P. Jauffret	47
Comment gérer en même temps l'étroitesse des marchés, la politique des prix et les besoins des patients ?	
R. Thomas	48
Comment développer le secteur du « dispositif médical » dans les maladies rares ?	
P. Fraisse	49
Difficultés cliniques dans les maladies rares : comment les lever ?	
O. Blin	51

Conférences

Collaborations autour du Bassin Méditerranéen : succès et attentes	
A. Mégarbané	53
Quel modèle d'entreprise pour le développement dans les maladies rares ? Intérêt économique versus responsabilité sociétale ?	
A. Ferry	56
Maladies rares neurosensorielles et musculaires : aspects actuels des partenariats publics-privés	
C. Hamel, F. Rivier	59
Des centres de référence pour patients adultes atteints de cancers rares : un nouvel enjeu pour la cancérologie française	
J.-M. Bréchet, C. Bara	62
Quel peut être l'impact des nouvelles technologies pour les maladies rares ? Focus sur les thérapies génique et cellulaire	
M. Peschanski	64

Ateliers

Bassin méditerranéen : pour le développement de nouveaux partenariats

A. Mégarbané..... 67

Les leçons à tirer des premiers succès thérapeutiques pour combattre les maladies rares

G. Roche..... 68

Les tests diagnostiques dans les maladies rares : évolutions technologiques nécessaires

P. Khau Van Kien..... 69

Problèmes des petites séries : quelles pistes d'amélioration ?

J.-P. Conduzorgues..... 70

Table ronde

Les données prises en compte et les critères de la commission de la transparence doivent-ils être adaptés pour les maladies rares ?

F. Meyer, G. Bouvenot, C. Nourissier, A. Schwebig, S. Braun,
S. Ayme, C. Lassale, O. Blin..... 72

Colloque Eurobiomed sur les médicaments orphelins : la dynamique impressionnante d'un secteur et d'une communauté d'acteurs

Ségolène Aymé

Inserm, SC11/Orphanet, 75014 Paris, France

Correspondance :

Ségolène Aymé, Inserm SC11/Orphanet, 102, rue Didot, 75014 Paris, France.
Segolene.ayme@inserm.fr

Eurobiomed symposium on orphan drugs: The impressive dynamics of an industry and a community of actors

Le colloque sur la Recherche & Développement pour les Maladies Rares et Orphelines, qui s'est tenu le 29 et 30 octobre, a été un moment privilégié d'échanges et de propositions pour les différents acteurs de la lutte contre ces maladies. Organisé par EuroBioMed – le pôle de compétitivité de la filière santé (régions Provence Alpes Côte d'Azur et Languedoc-Roussillon) – ce colloque a réuni à Montpellier 322 acteurs français du domaine des Maladies Rares : industriels, académiques, institutionnels, associations de patients ! Pendant les deux journées, conférenciers et participants se sont attachés à identifier les grands leviers et les pistes d'améliorations susceptibles de faciliter la mise à disposition de médicaments orphelins pour les patients atteints de maladies rares. La nécessité d'encourager des collaborations entre les acteurs, aussi bien au niveau national qu'au niveau international, est souvent ressortie des présentations et des débats. Un besoin de mutualisation des moyens et de centralisation des données pour la recherche (les données de registre par exemple) a ainsi été identifié. L'intérêt des partenariats public-privé entre laboratoires de recherche, centres de référence sur les maladies rares, et PME de l'industrie du médicament a également été signalé. Les rencontres partenariats ont été fructueuses malgré le manque d'habitude de nombreux participants pour ce genre d'exercice : 60 organismes inscrits, plus de 100 rencontres dont 64 % ont été déclarées comme devant mener à une réelle collaboration. Il est à noter que depuis la mise en place de la législation spécifique sur les médicaments orphelins en Europe, les PME se sont révélées particulièrement efficaces pour la commercialisation d'innovations thérapeutiques ou diagnostiques sur les marchés de niches que représentent les maladies rares. Plusieurs intervenants issus de l'industrie ont toutefois signalé les problèmes de financement dont souffrent ces entreprises à certains stades de leur croissance. Sur cette question, tout comme sur celle du développement de

médicaments pour les maladies extrêmement rares, des aides spécifiques de l'Etat semblent nécessaires. L'avenir nous dira si le fonds public d'investissement pour les biotechnologies, dont la création a été annoncée récemment, pourra être utilisé à cette fin. Les difficultés liées au coût du médicament orphelin et à sa prise en charge par l'assurance maladie ont également été abordées. A ce sujet, la séance de questions et de commentaires à laquelle était venu participer Gilles Bouvenot, le président de la commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS), est à marquer d'une pierre blanche. Rappelons brièvement que cette commission joue un rôle majeur dans le prix, et donc dans la disponibilité des médicaments, puisqu'elle a pour mission d'évaluer leur intérêt médical, et que c'est en fonction de cet avis qu'est décidé le niveau du remboursement assumé par l'assurance maladie. Tout en affirmant l'indépendance des avis rendus par la CT vis-à-vis des pouvoirs publics et des groupes de pression, Gilles Bouvenot a annoncé d'importantes évolutions. Tout d'abord, les associations de malades devraient désormais être écoutées par la CT

au cours du processus d'évaluation du médicament orphelin. Cette avancée notable a été saluée par l'auditoire. D'autre part, il a assuré que les critères d'évaluation, notamment en matière d'épidémiologie, devaient être adaptés pour tenir compte des spécificités des maladies rares, de même que les règles habituelles sur les conflits d'intérêt des experts entendus par la commission. Enfin, Gilles Bouvenot s'est engagé à ce que les avis rendus par la CT soient plus explicites et à ce que les détails des débats et des argumentaires puissent être disponibles sur le site Internet de la HAS, afin que la transparence de la commission du même nom ne fasse plus l'objet de critiques. La table ronde a donc été un point d'orgue impressionnant par sa sincérité et son abord frontal de questions essentielles, sans « langue de bois ».

La réussite de ce colloque appelle l'organisation d'autres événements de la même qualité pour suivre tous ces dossiers dont la solution ne peut se trouver qu'en mutualisant expériences et idées créatives. A n'en pas douter EuroBioMed saura trouver le dynamisme pour donner une suite à cette initiative.

Présentation du colloque maladies rares et orphelines

Olivier Blin¹, Annick Schwebig²

1. Comité scientifique du colloque, université de la Méditerranée, AP-HM, CHU Timone, 13385 Marseille cedex 5, France
2. Comité scientifique du colloque, Actelion Pharmaceuticals France SAS, 75001 Paris, France

Correspondance :

Olivier Blin, AP-HM, CHU Timone, CIC-UPCET et Pharmacologie clinique, 264, rue Saint-Pierre, 13 385 Marseille cedex 5, France.
olivier.blin@ap-hm.fr

Presentation of the rare and orphan diseases symposium

Intervention d'Olivier BLIN

Nous sommes heureux que tous les représentants de la filière santé soient aujourd'hui réunis pour ce colloque. En quelques mots, je voudrais vous rappeler l'origine de cette réunion et l'origine du pôle de compétitivité, qui s'appelait à sa naissance Orphème. Par l'accroissement de son potentiel, son nom a évolué pour devenir Eurobiomed. Cette association, en termes de gouvernance, a répondu à un appel d'offres lancé par l'État français pour rassembler sur un même territoire – Languedoc-Roussillon et PACA – l'ensemble des acteurs de la filière santé, qu'ils soient académiques, industriels, PME ou grandes entreprises, de manière à dynamiser la recherche menée en partenariat, et ainsi améliorer la compétitivité des territoires et favoriser la création d'emplois.

Comme l'a dit le Président de Sanofi-Aventis, nous ne voulons pas que nos enfants n'aient d'autres possibilités que de vendre du Coca-Cola à des touristes chinois. Ce point est important, car nous voulons que la recherche se développe, que des entreprises s'installent, et que le consommateur final – c'est-à-dire le patient – puisse en tirer avantage.

Eurobiomed est aujourd'hui présidé par Jackie Berthe. Dans la salle sont réunis l'ensemble du Conseil d'Administration et toute l'équipe permanente du pôle, qui est animée par Alain Yvorra. Gilles Roche, le Président du Comité d'Organisation de ce colloque, a su, avec délicatesse et opiniâtreté, mettre en phase l'ensemble des participants, de manière à ce que nous puissions être rassemblés pendant ces 2 jours.

À ce stade, l'ensemble des partenaires est en phase pour travailler sur les maladies orphelines. Tous les feux sont au vert pour avancer dans ce système. En France, le deuxième Plan National Maladies Rares (PNMR 2) a été annoncé. De plus nous disposons du pôle de compétitivité Eurobiomed, qui est le seul à avoir mis les maladies rares et orphelines au premier rang de ses

préoccupations. En outre nous avons des Centres de Référence et le GIS maladies rares. Depuis peu, nous disposons du réseau OrphanDev pour la structuration et le développement des études cliniques dans les maladies rares, de manière à ce que tous les patients puissent bénéficier au plus tôt des avancées de la thérapeutique.

Nous espérons que ces journées seront exemplaires et inaugureront une longue série de conférences et de partenariats pour que tous les acteurs soient réunis dans une même salle, et puissent faire avancer les sujets qui nous préoccupent.

Intervention d'Annick SCHWEBIG

Le laboratoire que je dirige a deux produits destinés aux maladies rares. Je travaille aussi activement dans le domaine des maladies rares au sein du LEEM (Les Entreprises du médicament) et je préside le groupe MR MO dont les Vice-présidents sont Jacques Bernard et Ségolène Aymé. Ce groupe réunit essentiellement des associations de patients, des représentants du ministère et des laboratoires. Nous avons travaillé activement tout au long du premier PNMR pour nous assurer que tous les partenaires autour du médicament orphelin étaient impliqués et avançaient dans la même direction. Il est important que nous mettions ensemble toutes nos forces pour faire en sorte d'une part que les maladies orphelines et les maladies rares soient reconnues et mieux prises charge, et d'autre part – et surtout – que la recherche soit active pour aboutir à des traitements pour toutes ces maladies.

Au sein du LEEM, j'ai aussi la chance d'être vice-présidente du groupe biotechnologie. Nous avons récemment mené à bien des études dans deux domaines – les nanotechnologies appliquées à la médecine et les thérapies cellulaires – pour essayer de comprendre la situation de la France, de l'Europe et de l'étranger afin de formuler des recommandations destinées au

gouvernement, et ainsi maintenir et renforcer l'attractivité de la France.

La semaine dernière, avec les différents ministères concernés, les laboratoires pharmaceutiques et ceux fabriquant des dispositifs médicaux, nous avons pris un certain nombre de décisions pour essayer de favoriser la bio-production et d'autres activités.

Je voudrais remercier à l'avance tous les orateurs et les animateurs des différents ateliers. Le thème de ce colloque est « public-privé ». Il est important que nous mettions ensemble toutes nos forces, compétences et savoir-faire, car nous pouvons tous contribuer à enrichir ce domaine. Une des raisons de ce colloque est de favoriser les partenariats publics-privés. Nous devons essayer de faire en sorte que des chercheurs comprennent que la recherche peut aboutir à une application thérapeutique, ce qui peut se faire par la création de petites sociétés ou par des partenariats de recherche avec l'industrie pharmaceutique.

Nous avons beaucoup de chance car la France est la première à avoir mis en place un PNMR. Nous sommes plutôt bien organisés au niveau des Centres de Référence et des Centres de Compétence. Lorsque nous nous comparons à d'autres pays, force est de constater que notre organisation tend vers l'excellence. Des groupes européens sont en place pour favoriser les plans maladies rares dans d'autres pays afin d'optimiser la coordination en Europe.

Ségolène Aymé a été une des pionnières dans le domaine des maladies rares et orphelines. Elle a créé et dirige Orphanet, un site de référence mondiale. Je lui laisse la parole pour faire le point sur l'état de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin.

Conflits d'intérêts : Olivier Blin : aucun.

Annick SCHWEBIG est Président Directeur Général d'Actelion Pharmaceuticals France.

État de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin

Ségolène Aymé

Inserm SC11/Orphanet, 75014 Paris, France

Disponible sur internet le :
12 mars 2010

Correspondance :

Ségolène Aymé, Inserm SC11 / Orphanet, 102, rue Didot, 75014 Paris, France.
Segolene.ayme@inserm.fr

Ten years after European Regulation of Orphan Drugs

Je remercie les organisateurs de cette initiative, car c'est la première fois que nous avons une manifestation, en France, aussi réussie et dédiée entièrement aux médicaments orphelins.

En décembre 1999, le règlement européen du médicament orphelin a été adopté. Il a été effectif par la mise en place du Comité des médicaments orphelins (COMP) en avril 2000. Dix ans plus tard, on peut constater que ce règlement remplit toujours aussi efficacement sa mission d'incitation. D'aucuns critiquent ce règlement, mais il est en place ; nous devons donc le protéger.

Actuellement, la réglementation européenne du médicament orphelin s'applique lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la prévalence de la maladie est inférieure à 5 / 10 000 ;
- la maladie est grave et invalidante, et il faut prouver l'absence d'alternative thérapeutique ou que la supériorité attendue d'un médicament est importante. Il faut le rappeler car les critiques du règlement estiment que celui-ci permet de développer un marché de niche avant de développer des médicaments sur de plus grands marchés. Sur ce marché très ciblé – qui compte potentiellement plus d'un million de patients en Europe – 59 médicaments ont reçu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) et plus de 600 désignations sont enregistrées en Europe. Vingt pour cent des produits mis sur le marché sont de type biotech ; 25 % sont

des innovations. Ce marché de niche est occupé à 75 % par des petites et moyennes entreprises.

Le parcours du médicament orphelin s'organise en deux temps. Dans un premier temps, le médicament doit faire l'objet d'une désignation orpheline au niveau européen, avec la soumission d'un dossier où sont examinés les trois critères mentionnés. Dans un second temps, il faut passer toutes les étapes habituelles du parcours pour obtenir une AMM. La seule différence avec le circuit classique est que l'Agence européenne des médicaments (EMA) accorde gratuitement un service d'assistance au protocole aux entreprises qui développent un médicament orphelin qui a reçu cette désignation. Après dix ans de mise en œuvre, ce service apparaît très utile, car il existe une différence de succès pour obtenir l'AMM entre les entreprises qui ont demandé une assistance au protocole et celles qui n'en ont pas fait la demande. En outre, nous savons que les entreprises qui ont demandé cette assistance sans avoir suivi les conseils connaissent un taux d'échec plus important.

Par ailleurs, le temps de développement des médicaments orphelins en Europe et aux États-Unis est identique. Cinquante pour cent des médicaments qui obtiendront l'AMM l'ont déjà obtenue au bout de trois ans. La « demi-vie » est un peu plus longue pour les produits biologiques. On compte environ 80 désignations orphelines par an. Le taux d'attrition s'élève à 85 %. En général, il s'écoule sept ans entre la désignation et l'AMM.

Dans le classement du nombre de désignations par million d'habitants et par pays, la France arrive en cinquième position en Europe, derrière la Belgique, la Suède, le Danemark et la Suisse, qui est en tête. Le taux de désignation et de développement est lié à la tradition dans le domaine Pharma, un indicateur développé par la Commission européenne pour l'innovation dans le domaine pharmaceutique. L'indicateur « Science » mesure, quant à lui, l'*impact factor* des articles scientifiques en biomédecine. Pour ces deux critères, la Suisse arrive en tête. Il convient, toutefois, d'observer que la corrélation entre le nombre de désignations et l'indicateur « Science » est beaucoup plus forte que la corrélation entre le nombre de désignations et l'indicateur « Pharma ». Ainsi le Royaume-Uni, qui présente une très bonne production scientifique, est beaucoup moins bien placé en termes d'innovation pharmaceutique. On peut donc en conclure qu'il ne suffit pas de faire de la science, mais il faut aussi avoir la culture de développement du médicament.

Sur un marché de 662 produits de santé liés aux maladies rares, 386 sont en développement, 276 ont une AMM, due au règlement orphelin ou non, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas passés par le processus de la désignation, et 185 ont un statut orphelin, obtenu aux États-Unis ou en Europe. Ainsi le nombre de médicaments dédiés aux maladies rares ne se limite pas aux 59 produits ayant reçu une AMM après désignation orpheline en Europe. Ce tableau d'ensemble constitue-t-il un succès ou un échec ? Pour les patients, ce n'est certes pas suffisant, mais d'une façon générale, on peut probablement s'en réjouir.

Nous avons analysé le nombre de produits par rapport au nombre de maladies dans chacun des grands secteurs de la médecine. Arrivent en tête, les tumeurs solides (173 produits pour 576 maladies), la neurologie (151/1585) et l'hématologie (118/407). Dans tous les secteurs, on trouve au moins un produit ; il n'y a donc pas de secteur totalement délaissé. Lorsqu'on rapporte le nombre de produits au nombre de maladies, le classement est modifié puisque les intoxications, les tumeurs solides, l'infectiologie et l'hématologie arrivent en tête. Ces secteurs bénéficient de développements plus importants, car ils constituent des secteurs traditionnels du développement pharmaceutique. Il est donc très difficile de démarrer des développements dans de nouveaux secteurs et de lancer de nouveaux produits dans des secteurs où la tradition académique ou industrielle est peu développée.

Au niveau européen, le Top 12 des indications pour lesquelles il y a le plus de désignations classe en tête plusieurs leucémies, le gliome et la mucoviscidose. Quelques maladies font donc l'objet de recherches intenses, qui génèrent beaucoup d'innovations. Ce constat s'applique aussi au nombre d'essais cliniques, qui se concentrent, en particulier, sur la cancérologie, la neurologie et les maladies innées du métabolisme.

En résumé, on peut dire qu'il y a une vraie connaissance des déterminants de ce secteur. On sait qu'il faut environ 7 ans

entre la désignation et l'arrivée sur le marché. Le taux d'attrition est élevé et supérieur à celui des autres secteurs. Ce taux d'échec entre la désignation et l'AMM est d'autant plus élevé que le sponsor est de petite taille. Plus le produit est innovant, plus les développements sont difficiles. Un autre déterminant porte sur la prévalence de la maladie, qui conditionne la réussite des essais cliniques. Un seuil de 1 / 10 000 revêt une vraie signification, car au-delà, les essais cliniques peuvent être menés de manière satisfaisante, alors que des efforts importants sont nécessaires lorsque la prévalence est inférieure à 1 / 10 000.

Par ailleurs, il convient de souligner l'importance de la problématique des coûts de développement, qui ont un impact sur le prix des médicaments. Comme les produits sont chers, les gouvernements ne s'empressent pas de les rembourser. Ainsi les produits n'arrivent pas au même rythme dans les pays. L'étude d'Eurordis a montré que certains pays mettaient rapidement sur le marché les produits qui avaient reçu une AMM, alors que d'autres étaient beaucoup plus lents. Des inégalités importantes sont ainsi observées entre les pays européens. Cette réalité, insupportable pour les citoyens européens, s'explique à la fois par la position des gouvernements et des entreprises qui ont des stratégies de présence sur les marchés nationaux. En outre, il convient d'observer des disparités de prix entre les pays européens, d'un ratio de l'ordre de 1,7, ainsi que des disparités entre les prix des médicaments. Certains sont très chers alors que d'autres sont à des prix beaucoup plus traditionnels. De plus, un débat a été ouvert sur le plafond de verre maximal acceptable ; la société prête moins d'attention au coût global du secteur dans les dépenses de santé qu'au prix individuel par patient.

En résumé, on peut considérer que les avancées observées dans ce secteur constituent un grand succès de la science et de l'innovation, bien qu'elles soient encore loin de satisfaire totalement les patients. Des articles ont démontré que le règlement européen du médicament orphelin à lui seul a eu un impact sur le comportement des acteurs. Aux États-Unis et en Europe, il a, en effet, dynamisé le secteur. Compte tenu de la pression que celui-ci exerce sur les systèmes de santé, un débat de société doit avoir lieu. Un colloque comme celui d'aujourd'hui est un endroit tout à fait adapté pour mener ces échanges. Je vous souhaite donc de fructueuses discussions.

Échanges avec la salle

Jacquie BERTHE

Vous avez dit que le coût de développement d'un produit de maladie rare et celui d'un produit classique étaient équivalents. J'ai pourtant l'impression que pour un produit pour l'hypertension, le cholestérol, l'infarctus du myocarde et l'arythmie, les patients en essais cliniques sont beaucoup plus nombreux ; les coûts sont donc beaucoup plus élevés.

Sékolène AYMÉ

Je me suis appuyée sur le rapport Alcimed – demandé par la Commission européenne – qui porte sur l'évaluation des coûts de développement. Ce sujet est extrêmement difficile à traiter puisque les entreprises ne révèlent pas leurs coûts ; en outre, ceux-ci sont très difficiles à calculer, car les processus sont longs. Les arguments justifiant des coûts de développement élevés sont liés au fait, d'une part, que l'investissement en recherche fondamentale est important, et, d'autre part, que les coûts des essais cliniques sont parfois élevés. Le nombre de patients est souvent limité, mais les transports de patients et de famille peuvent coûter chers. En réalité, personne ne dispose de chiffre précis sur les coûts de développement.

Gert-Jan VAN OMMEN

Les médicaments innovants sont très développés pour les maladies rares, car on connaît mieux le mécanisme. Par la suite, ils évoluent vers des indications spécifiques pour des maladies communes. Une manière de justifier les chiffres est d'utiliser davantage les connexions entre les maladies rares et les maladies communes, car celles-ci présentent très souvent des symptômes qui peuvent être guéris avec des médicaments

pour maladies rares. Ces connexions sont une grande opportunité pour développer les thérapies de maladies rares.

Sékolène AYMÉ

Cela fait partie des arguments qu'il faut mettre en avant pour justifier le soutien à ce secteur et l'acceptation des développements coûteux. Le débat est un peu pollué sur le coût de l'innovation. Il existe également un lien avec la taille réduite du marché qui induit des coûts individuels plus importants ; il existe, en outre, un surcoût lié à l'innovation. Il est important de bien séparer ces deux débats. C'est dans le domaine du cancer – qui constitue une maladie fréquente – qu'il y a le plus de médicaments orphelins et innovants pour des cancers rares. Or toutes les innovations réalisées au cours de ces dernières années pour le cancer viennent des cancers rares. Il est important de bien faire comprendre cela aux politiciens. Il n'est pas du tout fallacieux de notre part de mettre cela en avant. La société doit simplement accepter d'ajouter de la valeur à l'innovation, car elle est porteuse d'espoir ; en outre, il est important de s'occuper prioritairement de ceux qui ont subi les plus grosses injustices biologiques.

Conflits d'intérêts : aucun.

Les questions posées par les relations public–privé en R&D pour les maladies rares : point de vue d'un académique

Nicolas Levy

Unité de recherche UMR_S 910 « Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle », service de génétique médicale, faculté de médecine de la Timone, hôpital d'Enfants de la Timone, 13385 Marseille cedex 05, France

Disponible sur internet le :
12 mars 2010

Correspondance :

Nicolas Levy, Hôpital d'Enfants de la Timone, 13385 Marseille cedex 05, France.
Nicolas.Levy@univmed.fr

The issues raised by the public–private relations in R&D for rare diseases: A perspective of an academic

Maladies Rares : quelques priorités

Dans le domaine des maladies rares, l'accent doit être mis sur les priorités suivantes :

- développer de nouvelles approches/outils diagnostiques pour les patients ;
- comprendre les mécanismes physiopathologiques des maladies rares dont les gènes ou les bases moléculaires ont été identifiés ;
- rechercher et exploiter les similitudes physiopathologiques entre maladies rares et maladies communes ;
- accélérer la mise en place des essais thérapeutiques, à travers de nouvelles approches, de nouvelles molécules, une méthodologie parfaitement encadrée, et un développement préclinique parfaitement réglementaire.

Les partenariats publics–privés sont indispensables pour avancer dans ces domaines prioritaires. À ce jour, on dénombre plus de 4500 maladies rares sans base moléculaire identifiée.

Quelques projets

En quelques lignes et à titre d'exemples, je vais vous présenter divers projets de recherche que nous menons dans mon laboratoire et qui ont permis de développer des partenariats publics–privés.

Projet académique européen

Le premier exemple est un projet académique européen sur le développement d'un outil diagnostique à très haut débit, visant, d'une part, à favoriser et accélérer le diagnostic des maladies neuromusculaires et, d'autre part, à identifier de nouveaux gènes impliqués dans ces pathologies. Ce projet européen réunit 13 partenaires académiques et 2 sociétés privées (française et belge).

L'historique de ce projet est lié à l'urgence de diagnostiquer les malades atteints de maladies rares neuromusculaires. Les causes génétiques de ces maladies sont très variées. On estime actuellement que la moitié des patients ayant une maladie neuromusculaire ont une maladie liée à un gène qui n'est pas encore identifié. Par ailleurs, on pense que la moitié des patients qui portent des mutations dans des gènes connus ne sont pas encore diagnostiqués ; cela signifie que les outils actuels ne permettent pas de tendre à l'exhaustivité en matière de diagnostic.

Un autre élément relevant de l'historique de ce projet est que les nouvelles technologies d'exploration moléculaire permettent d'envisager, dans un avenir proche, une vraie fiabilité dans le transfert en diagnostic.

Dans le cadre de ce projet, nous avons travaillé avec un partenaire industriel non membre du consortium, Roche, qui

produit les consommables et aide des partenaires européens à s'équiper. Le concept du projet est d'harmoniser les outils et les méthodes en Europe, de tendre vers l'exhaustivité diagnostique, d'adapter les outils à grande échelle et à haut débit au diagnostic et à l'identification de gènes, et de développer des méthodes plus globales, moins chères et plus rapides que celles pratiquées actuellement. En effet, l'utilisation de puces ("chips") à ADN pour rechercher des mutations de l'ADN (délétions, duplications, mutations ponctuelles) viendra à terme remplacer les approches de criblage gène par gène (par séquençage ou autres méthodes) aujourd'hui utilisées. Le débit des puces à ADN est lié au nombre de sondes qu'elles portent. Actuellement, nous sommes à plus de 2 millions de sondes par puce. On peut ainsi analyser jusqu'à 375 gènes simultanément sur une même puce.

Les bénéfices attendus de ce projet concernent à la fois les malades (accès au diagnostic et inclusion *in fine* dans des essais thérapeutiques), les partenaires académiques (accès en temps réel et à moindre coût aux bêtas innovants développés par Roche, et rôle de centres de *-tests*) et le partenaire industriel (validation et amélioration des outils et des approches basées sur des études de larges cohortes).

Ce projet soulève un certain nombre de questions.

- Qui va exploiter les résultats ?
- Rôle et perspectives des PME partenaires ?
- Quelle propriété intellectuelle et valorisation ?
- Quel partage des profits ?
- Quel *business model* choisir au sein du consortium académique ?

Projet de peignage moléculaire d'ADN

Dans le cadre de ce projet, j'ai sollicité une PME partenaire (Genomic Vision). La dystrophie facio-scapulo-humérale est une maladie qui démarre généralement au niveau du visage et qui s'étend progressivement au cours de la vie. Lorsque cette maladie touche l'enfant, elle est extrêmement sévère. Actuellement, on n'a pu prouver l'implication d'aucun gène, ni proposer une explication physiopathologique. En outre, son diagnostic repose sur des approches de biologie moléculaire, fondées sur des techniques anciennes. Dans mon laboratoire, 30 % des diagnostics sont difficilement interprétables ou ne le sont pas du tout, et pour une part non évaluée, on observe des erreurs de diagnostic, liées à la complexité de la maladie et au manque de technologies disponibles. Pour cette maladie, il est, en effet, nécessaire d'explorer sur un même chromosome une série d'événements génomiques complexes.

Le peignage moléculaire permet d'étirer la fibre d'ADN pour repérer, sur l'ADN d'un patient, une succession de marqueurs génomiques. Nous avons fait appel à Genomic Vision pour élaborer le test de diagnostic FSHD – en cours d'évaluation – qui permet de différencier les allèles pathologiques des allèles

qui ne le sont pas. Dans le cadre du partenariat avec cette société, l'Association française contre les myopathies (AFM) nous a récemment accordé un financement pour achever la validation de cette approche diagnostique et la proposer à un plus grand nombre de malades dans le cadre de cohortes élargies.

Les retombées de ce partenariat public-privé-associatif sont de divers ordres : un brevet conjoint ; la fiabilité, la reproductibilité et la rapidité du test diagnostique ; un gain de temps et de coût avec un équipement qui permet d'aller beaucoup plus vite dans l'analyse des patients ; le criblage de grandes cohortes de patients ; le développement en continu.

Au-delà du test FSHD, notre objectif est de pouvoir sélectionner d'autres cibles moléculaires qui pourraient intéresser notre partenaire industriel dans le contexte d'autres maladies rares. La validation de l'étude est académique, alors que son financement est essentiellement industriel et associatif.

La progeria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS)

Cette maladie grave du vieillissement prématuré, probablement métabolique, est liée à l'accumulation intracellulaire d'une protéine toxique. En 2006, nous avons mené un projet ANR de type émergence et maturation de projet à fort potentiel de valorisation. Ce projet visait au développement préclinique d'un traitement à partir de modèle cellulaire et d'un modèle murin, dans le but de mettre en place un protocole thérapeutique pour les patients au niveau européen – car cette maladie ne touche que 20 à 25 patients répertoriés sur le continent. Ce projet inclut la conception et la mise en œuvre de l'essai thérapeutique, ainsi que la valorisation des recherches (ex : dépôt d'un brevet, création d'une start-up).

Deux molécules (statines et aminobisphosphonate (N-BP)) ont montré en synergie leur efficacité sur différents modèles testés. Ces résultats nous ont conduits à la mise en place d'un traitement associant deux molécules produites par deux laboratoires. Ledit traitement est actuellement administré à une quinzaine d'enfants européens.

La mise en place de ce projet a été uniquement financée par des partenaires académiques ANR. Quant à la mise en place de l'essai, le financement a été assuré par un PHRC national et l'AFM. L'absence de partenaire industriel présente à la fois des avantages – en termes, d'absence de problèmes commerciaux liés à l'utilisation de deux molécules issus de deux laboratoires différents – et des inconvénients (demandes de financements publics, moyens réglementaires).

Comme nous avons pu montrer *in vitro* que le mécanisme associé à la progeria était impliqué dans le vieillissement prématuré et dans le vieillissement des patients traités par les inhibiteurs de protéases du VIH, nous essayons actuellement de faire cette démonstration *in vivo* sur des cellules de patients HIV + traités par antiprotéases. En outre, nous sommes en train



de monter un essai préclinique visant à valider cette hypothèse et à vérifier si les médicaments actuellement donnés dans la progeria pourraient être administrés comme traitement adjuvant des thérapeutiques anti-SIDA.

Plusieurs brevets ont été déposés dans le domaine du vieillissement prématuré et – surtout – des maladies rares. Une application en dermocosmétique, qui a fait l'objet d'un brevet, est prévue pour 2010. Un brevet américain provisionnel a été récemment déposé pour les inhibiteurs du traitement adjuvant associé aux inhibiteurs de protéases du VIH. La valorisation nous

a donné la possibilité de créer en mars 2009 la société Prenyl BIO, dont le but est d'exploiter les données liées à ces projets.

Conflits d'intérêts : aucun.

Remerciements

L'auteur tient à remercier Patrice Bourgeois, Vincent Bonniol et Pierre Cau pour leur aide et participation aux projets mentionnés dans le texte.

Les industries de la santé : vers un nouveau paradigme ? Impact sur les maladies rares

Annick Schwebig

Actelion Pharmaceuticals France SAS, 21, boulevard de la Madeleine (Hall E),
75001 Paris, France

Correspondance :

Annick Schwebig, Actelion Pharmaceuticals France SAS, 21, boulevard de la
Madeleine (Hall E), 75001 Paris, France.
Annick.schwebig@actelion.com

Disponible sur internet le :
10 mars 2010

The health industries: Towards a new paradigm? Impact on rare diseases

La société suisse Actelion mène une activité de recherche, de développement et de commercialisation de médicaments innovants. Elle s'efforce de ne pas reproduire le schéma des gros laboratoires, en effectuant des recherches très ciblées afin de satisfaire des pathologies pour lesquelles il n'existe actuellement pas de médicament.

Actelion a été créée par quatre chercheurs de l'industrie pharmaceutique qui ont voulu créer une entreprise pour mettre en application ce qu'ils souhaitaient obtenir dans le domaine de la recherche cardiovasculaire.

En 1998, Roche a décidé de ne plus développer le bosentan (un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline), car ses priorités portaient sur d'autres axes de recherche. Les quatre chercheurs ont donc signé un accord de licence pour poursuivre le développement de ce produit. Pour assurer son développement, nous avons procédé à deux tours d'investissement en 1997 et en 1999. Nous avons eu la chance de pouvoir nous introduire en bourse en 2000, à une époque favorable pour récolter des fonds suffisants.

La création d'une entreprise doit s'appuyer sur une véritable innovation (propriété intellectuelle disponible), des bases scientifiques solides, un besoin médical identifié, une position compétitive, une équipe solide, expérimentée et motivée, un business plan, un financement, des investisseurs impliqués

dans le fonctionnement de la société et un Conseil d'administration.

Le bosentan avait été testé en phase II. Ses possibilités thérapeutiques étaient vastes (ex : HTA, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, HTAP, insuffisance cardiaque, hémorragie sous-arachnoïdienne). En majorité, les laboratoires privilégient le développement pour des pathologies telles que l'insuffisance cardiaque.

Dans le cadre de l'accord conclu entre Roche et Actelion, il a été demandé que le bosentan fasse l'objet d'une évaluation dans l'insuffisance cardiaque. Deux études, rassemblant 800 patients chacune, ont été menées pour essayer d'évaluer l'efficacité du bosentan sur la mortalité ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Tant pour les décès que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, il n'est apparu aucune différence entre le placebo et le bosentan. Dans un grand laboratoire, ce médicament aurait donc probablement fini dans un placard.

Actelion a souhaité développer le bosentan dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), car dans les modèles animaux on avait démontré une efficacité du produit. Cette maladie rare est définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant inéluctablement vers l'insuffisance cardiaque droite ; le décès intervient en 2,8 ans en l'absence de traitement spécifique.

Le fait de disposer d'un médicament présentant un potentiel dans l'hypertension artérielle pulmonaire est appréciable, mais il n'en demeure pas moins que le développement clinique est extrêmement difficile, car les maladies orphelines sont peu documentées (épidémiologie incertaine, histoire naturelle incomplète, étiologie à explorer), souvent peu connues (formation en spécialités médicales, diagnostic tardif, pas de références de bonnes pratiques cliniques), et il n'existe pas ou peu de références pour le développement de médicaments. Les AMM dans les maladies rares répondent aux mêmes standards que pour les autres maladies. Les essais cliniques sont néanmoins beaucoup plus longs, car les patients sont peu nombreux et la prise en charge n'est pas toujours bien organisée. Lorsque nous devons réaliser des études qui ne sont pas standards, de longues discussions doivent être menées avec les autorités de santé.

Nous avons réalisé une étude pivot sur bosentan (Tracleer®) dans l'HTAP. Le test de marche a montré que l'effet de ce médicament était significatif. Ce test est utilisé pour évaluer l'évolution, le pronostic et l'efficacité thérapeutique dans cette pathologie. De même, le délai avant aggravation clinique est significatif. Ainsi, certains produits sont développés dans de grandes indications, mais ils peuvent aussi être développés avec succès dans les maladies orphelines.

En 2001, le Tracleer® a obtenu le statut de médicament orphelin. Nous avons obtenu une première AMM et par la suite, nous avons travaillé pour obtenir une seconde AMM dans les cardiopathies congénitales avec syndrome d'Eisenmenger, ainsi que dans les ulcères digitaux évolutifs chez les patients ayant une sclérodémie systémique. En outre, nous avons travaillé pour pouvoir délivrer une formulation pédiatrique, car cette pathologie touche malheureusement aussi les enfants.

En matière de collaboration industrielle, plusieurs possibilités s'offrent à une société. Celle-ci peut conclure un accord de recherche – pour le compte d'un industriel –, une licence simple (vente du produit à une société pour en assurer la commercialisation), un accord de co-développement avec une société pour une ou plusieurs indications, ou un accord de co-promotion, qui permet de mettre en commun les forces de ventes. En outre, une société doit prêter une attention particulière à la notion de propriété intellectuelle. Le partage des coûts et des profits peut être une solution intéressante. Il est également possible de procéder à l'enregistrement des ventes.

Nous avons racheté les droits de deux inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline. En outre, nous avons conclu des accords avec Roche, GSK et Merck & Co.

Le modèle que nous avons développé est assez exceptionnel, car nous avons bénéficié d'éléments-clés de succès, comme l'obtention de financement.

Notre modèle s'organise en trois phases de trois ans chacune :

- la phase d'investissement (création d'Actelion, centre de recherche, fonds par investisseurs) ;

- la phase de consolidation (introduction en bourse, création des filiales américaine, française et européennes) ;
- la phase de profitabilité (commercialisation du produit, accords de licence).

Dès lors qu'un médicament est enregistré en centralisé, nous devons le commercialiser dans tous les pays européens ; pour cela, il faut créer des filiales ou conclure des accords de partenariat.

Actelion a mené une stratégie sensiblement identique à celle de Genentech, Amgen et Biogen, qui ont toutes été créées par des chercheurs. Il est donc absolument nécessaire de faire passer le message suivant : les chercheurs doivent oser créer une société pour développer l'application thérapeutique dont ils disposent, en veillant à s'associer à un partenaire financier. Je pense, en effet, que l'on ne peut pas être à la fois chercheur, clinicien et financier. Or j'observe que dans un certain nombre de petites sociétés créées en France, la recherche, la clinique et la finance sont un peu trop mélangées ; cela explique peut-être en partie leurs difficultés pour atteindre leurs objectifs de réussite.

Jean-Paul Clozel a déclaré que « *toutes les grandes découvertes de la biotechnologie ont été effectuées dans une université ou une institution académique* ». Il est donc absolument nécessaire de développer des ponts entre chercheurs et industriels. La découverte innovante peut se transformer en projet industriel au bénéfice de la santé de tous.

Échanges avec la salle

Hélène Guyot, Biotech Info

Dans le domaine des maladies rares, que fait-on pour les pays sous-développés ?

Annick Schwebig

Cette question est récurrente. Nous menons un programme d'aide pour délivrer nos produits. Cette question ne concerne pas que les pays en développement, puisque dans les ex-pays de l'Est, un médicament met parfois deux à quatre ans pour arriver sur le marché. Cependant, comme les structures sont mieux organisées dans ces pays, nous pouvons y réaliser des développements cliniques ce qui permet d'inclure des patients qui bénéficient ainsi de nos médicaments jusqu'à leur commercialisation.

Dans certains pays, les diagnostics en matière d'hypertension artérielle pulmonaire ont été réalisés. Le besoin thérapeutique est important. Dans d'autres pays, il n'y a pas de prise en charge ; nous avons la chance que le PNMR ait permis de constituer un réseau dans l'hypertension artérielle pulmonaire, qui permet notamment de réaliser un diagnostic.

Gilles Roche

Je voudrais revenir sur le processus de recherche et développement d'un produit pour une maladie rare. Le schéma le plus

classique est le suivant : la recherche académique est la source de l'invention, puis une start-up est créée pour réaliser les phases initiales du développement du produit, qui est ensuite confié à une entreprise plus grande qui va pouvoir assumer la phase II, la phase III et la suite. Les partenaires se succèdent et la démarche doit être bien maîtrisée et huilée sinon le projet échoue. Donc, il est capital de veiller au bon enchaînement de ces différentes étapes pour que des produits puissent être effectivement mis à la disposition des patients.

Car si le projet ne se concrétise pas, non seulement il y aura des retards et des gaspillages de moyens financiers et humains, mais en plus l'invention risquera de ne pas pouvoir être reprise par une autre entreprise alors que le produit est potentiellement précieux (efficace, bien toléré et adapté aux besoins des patients) : méconnaissance de la façon de « passer la main », refus de se dessaisir de son invention ou de partager avec d'autres, perte de temps raccourcissant la période d'exploitation protégée par un brevet (donc disparition de l'incitation industrielle), etc. Dans de tels cas, l'invention peut être perdue à jamais pour la collectivité des patients !

Annick Schwebig

À tous les niveaux, il peut y avoir des erreurs ou un manque de communication. Au sein du LEEM, nous allons essayer de faire le pont entre les petites entreprises et les industriels, afin notamment que ces derniers s'approprient le problème du traitement des maladies rares. En décembre, une réunion aura lieu sur ce thème.

Gilles Roche

Il y a une vraie obligation de résultat lorsqu'on engage des recherches dans le domaine des maladies rares. Le passage de relais à d'autres structures doit être réalisé dès que cela devient nécessaire. Un des objectifs de ce colloque est d'expliquer comment cette démarche peut se faire et de donner l'occasion à de futurs partenaires de se rencontrer.

De la salle

Je m'occupe d'une maladie rare dont le Centre de référence est à Lyon. En tous points, cette maladie présente des caractères proches de l'hypertension artérielle pulmonaire. Un produit de Genentech serait très efficace, mais Roche entend racheter Genentech. Or il n'est pas intéressé par le développement de l'AMM de ce produit. Quelle serait la solution pour que ce médicament soit, avant d'être mis à disposition des malades, reconnu et pris en charge ?

Annick Schwebig

Je ne suis pas responsable de Roche. Je peux simplement vous dire que les quatre chercheurs d'Actelion venaient de Roche.

Nous avons conclu plusieurs partenariats avec cet industriel. Par ailleurs nous avons entrepris des essais cliniques dans la fibrose pulmonaire idiopathique, pour laquelle il n'y a pas de traitement à l'heure actuelle. Je suis d'accord avec vous : il est absolument nécessaire d'attirer les grands industriels dans le domaine des maladies rares.

Jean Pachot, président et fondateur d'Oroxcell

Je suis d'accord avec vous sur le fait qu'un financier est nécessaire pour accompagner une entreprise. Au-delà de cela, Actelion a eu la chance d'être introduite en bourse à une période favorable. Pour réduire le taux d'attrition sur les maladies rares, qui constituent un marché relativement restreint, ne pensez-vous pas que la question de la levée d'argent jusqu'à la preuve du concept – et ainsi intéresser un grand groupe pour assurer la relève – soit essentielle ?

Annick Schwebig

J'ai bien mentionné ce facteur chance, car Actelion a été introduite en bourse en avril 2000. Si cette introduction avait eu lieu en 2001, la situation aurait été bien différente. Je travaille avec beaucoup de petites biotechs. Elles disposent généralement des produits et des compétences, mais elles sont souvent confrontées à un problème financier. Par ailleurs, nous travaillons beaucoup avec France Biotech. Il existe le statut de la jeune entreprise innovante ; il y a aussi le crédit impôt recherche – nous militons pour qu'il soit plus positif pour les petites entreprises que les grandes.

À l'heure actuelle, les petites sociétés veillent à conserver leur indépendance dans le cadre des accords qu'elles concluent avec de grands industriels, car elles sont plus créatives.

De la salle

Pour réduire les risques de « vallée de la mort » – entre le début et le moment où la petite entreprise devient attractive – l'action des industriels ne suffit pas. Il faudrait plutôt développer une politique nationale, à travers les académiques.

Annick Schwebig

Récemment un fonds d'investissement pour les biotechnologies a été créé. Les grandes entreprises allouent environ deux tiers des 140 millions d'euros de ce fonds, le tiers restant étant financé par le Fonds stratégique d'investissement. Je pense que des appels d'offre seront lancés pour aider à faire progresser des sociétés de biotechnologie.

Conflits d'intérêts : Annick SCHWEBIG est président directeur général d'Actelion Pharmaceuticals France SAS.

Bien comprendre l'évaluation réglementaire des traitements des maladies rares

François Meyer

Haute Autorité de santé, 93285 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France

Correspondance :

François Meyer, Haute Autorité de santé, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France.
f.meyer@has-sante.fr

Understanding the regulatory assessment of treatments for rare diseases

Les technologies de santé et leur évaluation

La Haute Autorité de santé (HAS) a été créée en 2005 par une réforme de l'Assurance-Maladie. Ses missions et domaines d'intervention sont les suivants :

- évaluation du service médical rendu par les médicaments, les dispositifs médicaux (DM) et les actes professionnels pris en charge par l'Assurance-Maladie ;
- évaluation de santé publique ;
- élaboration de recommandations professionnelles et de guides de prise en charge des affections de longue durée (ALD) ;
- certification des établissements de santé ;
- évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et accréditation des médecins et des équipes médicales des disciplines porteuses de risques ;
- amélioration de la qualité de l'information médicale : certification de la visite médicale, des sites e-santé et des logiciels d'aide à la prescription.

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Son Collège est présidé par le Pr. Laurent Degos. Les sept autres membres du Collège président chacun une commission spécialisée. L'une d'elle – la Commission de la transparence – est chargée d'évaluer les médicaments. Parmi les autres commissions spécialisées, une évalue les dispositifs médicaux et les technologies de santé, une autre les actes

professionnels (à visée diagnostique ou thérapeutique), une troisième est en charge de l'évaluation économique et de santé publique.

L'évaluation par la HAS s'opère en deux temps. Tout d'abord, les évaluateurs internes de la HAS analysent et résument les données scientifiques disponibles, c'est la phase d'« évaluation-analyse ». Dans un second temps, une des commissions spécialisées de la HAS est responsable de l'« évaluation-appréciation » (*appraisal* en anglais), qui est formulée dans un avis. En aval de l'évaluation de la HAS interviennent les institutions en charge de la décision relative au remboursement et au prix. Ces décideurs sont le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les ministères de la Santé et de la Sécurité sociale (pour les médicaments et les DM) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)) pour les actes professionnels. L'évaluation scientifique des technologies de santé par la HAS constitue une aide à la décision publique : la HAS ne prend pas de décision, mais remet aux décideurs un avis qui évalue les conséquences (à court et à long terme) de l'usage d'une technologie particulière sur les individus (intérêt clinique) et sur la société dans son ensemble (service rendu à la collectivité), compte tenu des données disponibles. Les avis de la HAS ne sont que consultatifs, ils sont cependant suivis dans une très forte proportion de cas.

Médicaments orphelins : désignation et AMM

Parmi les différentes étapes du parcours du médicament orphelin, la désignation peut être considérée comme la plus facile, elle n'a cependant rien d'automatique et doit être bien préparée. Pour réussir cette étape, il est nécessaire de bien comprendre et respecter l'ensemble des critères du règlement européen. Une des erreurs possibles consiste à demander une désignation dans une population correspondant à la future indication du produit. Or celle-ci constitue généralement une fraction de la population concernée par la maladie. À ce stade, le Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA souhaite connaître la population cible potentielle du médicament, et non la population concernée par une première AMM dont l'indication pourrait ensuite être élargie.

Les données de prévalence sont importantes, mais elles sont parfois difficiles à obtenir. Quant aux moyens thérapeutiques existants, ils sont présumés satisfaisants s'ils sont autorisés / pris en charge ; il ne faut donc pas les ignorer, et baser alors la demande de désignation sur le bénéfice notable que le médicament est susceptible d'apporter par rapport à ces moyens thérapeutiques. Au stade de la désignation, ce bénéfice n'a pas à être démontré, mais il doit être plausible, sur des bases scientifiques et médicales rigoureuses. Il sera vérifié, au moment de l'octroi de l'AMM, que le critère de bénéfice notable est bien toujours rempli. Si ce n'était pas le cas, le médicament pourrait recevoir une AMM, mais ne pourrait plus prétendre au statut de médicament orphelin.

Il est important que les porteurs de projets soient précocement en contact avec le comité des médicaments orphelins (COMP-EMA), pour avoir les meilleures chances de succès pour la désignation. Concernant la phase d'autorisation de mise sur le marché, il convient de rappeler que les critères de qualité, de sécurité, d'efficacité, permettant d'apprécier le rapport bénéfice/risque des médicaments orphelins ne sont pas différents de ceux utilisés pour les autres médicaments. Il existe bien évidemment des difficultés sur différents points : le choix des critères de jugement, le nombre réduit de patients pouvant entrer dans les essais, leur durée limitée, etc. En outre, l'EMA souligne l'importance de la rigueur méthodologique (les essais randomisés sont préférés) et de la prise en compte des avis scientifiques de l'EMA.

Orphelins : évaluation et remboursement

L'évaluation s'inscrit dans un contexte national spécifique. Les systèmes peuvent être très différents d'un pays à un autre. En Angleterre, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rend son évaluation sur la base du rapport coût-efficacité du médicament, calculé à partir du prix fixé par l'industriel et de l'efficacité clinique dudit médicament. En France, le système est très différent, puisque l'évaluation

initiale d'un médicament par la HAS ne comporte pas de volet économique, mais s'appuie sur des critères essentiellement cliniques ; il y a ensuite un lien entre l'avis de la HAS et le prix du médicament, puisque l'ASMR, critère d'appréciation du progrès médical apporté par un médicament, est utilisé par le Comité économique des produits de santé pour caler sa négociation de prix. Par ailleurs, l'évaluation des médicaments est systématique en France, alors qu'elle est sélective en Angleterre. La Commission de la transparence, chargée de l'évaluation appréciative, est composée de professionnels de terrain (20 votants et 6 suppléants). Son président est le Pr Gilles Bouvenot. Pour chaque domaine, cette commission se fait aider par des experts cliniciens entendus lors des réunions de la commission. Toutefois, ces experts ne participent pas à la délibération ni au vote. La Commission de la transparence utilise deux critères principaux. Le premier est le service médical rendu (SMR), qui prend en compte la gravité de la maladie, les performances cliniques du médicament et son intérêt pour la santé publique. La commission peut estimer que le SMR est insuffisant pour justifier le remboursement ; lorsqu'elle le juge suffisant, il fait l'objet d'une gradation (faible, modéré ou important), qui détermine le taux de remboursement par la Sécurité sociale. Le second critère est l'amélioration du service médical rendu (ASMR), c'est-à-dire le progrès thérapeutique attendu du médicament. Il est apprécié par la commission sur une échelle de I (amélioration majeure) à IV (amélioration mineure). Lorsque la commission considère que le médicament n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration clinique significative, elle conclut à l'absence d'ASMR (niveau V). Lorsque le SMR est suffisant, le médicament est éligible au remboursement. Il doit alors passer par la phase de négociation du prix, qui prend en compte le niveau d'ASMR attribué par la CT. Si l'ASMR est nulle (niveau V), la prise en charge d'un produit n'est possible que s'il apporte des économies, en pratique si son prix est inférieur aux comparateurs.

En 2008, 64 % de l'ensemble des nouveaux médicaments n'apportaient aucune ASMR. La situation des médicaments orphelins est bien différente, puisque, sur l'ensemble des médicaments orphelins évalués par la commission de la transparence de 2002 à 2009, seuls 6 % d'entre eux se sont vus attribuer une absence d'ASMR, alors que 73 % des médicaments orphelins ont obtenu une ASMR modérée à majeure. On peut noter, par ailleurs, que les médicaments qui ont une ASMR I (majeure) ou II (importante) sont en majorité des médicaments dont la population cible est très petite. Depuis 2005, 50 % des nouveaux médicaments ayant obtenu une ASMR I et II ont concernaient moins de 1000 patients.

L'avis de la HAS contient les éléments suivants :

- le SMR, qui conditionne l'avis favorable ou défavorable au remboursement ;
- l'ASMR, qui permet d'apprécier le progrès ;

- la population cible qui chiffre le nombre de malades susceptibles de recevoir le médicament ;
- une recommandation sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique ;
- l'appréciation du niveau d'incertitude existant sur les effets du médicament, qui peut donner lieu à une demande d'études complémentaires à réaliser par le laboratoire.

De la transparence au prix

Le prix de vente d'un médicament est établi par le Comité économique des produits de santé après négociation avec la firme. Sont pris en compte pour l'établissement du prix l'ASMR, le prix des traitements ayant la même indication, et les volumes de vente attendus ou constatés. Lorsqu'un médicament présente une ASMR IV ou V, la négociation est plus difficile pour le laboratoire, et peut aboutir à une non acceptation par celui-ci du prix proposé par le CEPS, et donc à une absence de remboursement en France. Pour identifier les difficultés potentielles et ainsi réduire le risque de non-remboursement, les porteurs de projet ont intérêt à prendre contact en amont avec les évaluateurs et les décideurs.

La mission médicoéconomique de la HAS et les coopérations européennes

La loi de finance Sécurité sociale de 2008 stipule que « dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé émet des recommandations et avis médicoéconomiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces ». En 2008, la HAS a été saisie sur trois classes de médicaments qui concernent toutes des populations importantes : antihypertenseurs, statines et inhibiteurs de la pompe à protons. À ce jour, il n'a donc pas été demandé à la HAS d'exercer cette nouvelle mission dans le champ des médicaments orphelins.

Au-delà de l'évaluation nationale, on peut remarquer le développement de plusieurs initiatives européennes en matière d'évaluation. L'EMA, à travers l'évaluation centrale, s'intéresse à la fois au rapport bénéfice-risque et à l'efficacité relative. De son côté, au cours de sa présidence de l'Union européenne, la Suède a proposé que soit menée une expérience pilote de réalisation d'une étude post-AMM internationale sur des médicaments orphelins, destinée à réduire l'incertitude en apportant des réponses aux questions encore imparfaitement documentées par les données des essais cliniques. La Commission européenne a, quant à elle, lancé avec les États membres un programme de travail en réseau des différentes institutions chargées, en Europe, de l'évaluation en vue du remboursement. Ce réseau, l'*European network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), inclura, pour la période 2010-2012, les questions de coopération sur l'évaluation de l'efficacité relative (l'équivalent de l'ASMR en France) des médicaments.

Échanges avec la salle

Jacques BERNARD, Alliance Maladies Rares

L'Alliance Maladies Rares a réalisé un travail important sur la participation des associations de malades aux essais cliniques. Une de nos conclusions concerne directement la Commission de la transparence. Nous proposons que les associations de malades impliqués dans un essai clinique interviennent comme grands témoins auprès de la commission pour faire part du vécu des malades. Gilles Bouvenot m'a expliqué que le règlement intérieur ne permettait pas ce type de participation. Qu'en penses-tu ?

François MEYER

La participation des patients est importante et sera prise en compte dans la coopération européenne EUnetHTA. En France, la réglementation précise et encadre la liste des participants aux commissions de la HAS. Or elle ne prévoit pas de représentant d'associations de patients à la Commission de la transparence. Les auditions de patients pourront donc avoir lieu, mais non leur participation aux délibérations de la commission. En effet, au cas où des personnes non prévues par la réglementation venaient à participer aux réunions de la commission, les avis qu'elle aurait adoptés ce jour-là pourraient être annulés. Nous devons réfléchir ensemble à la solution la plus pertinente pour résoudre cette difficulté, il est essentiel d'avancer sur ce sujet.

Patrick DUPUIS, Orfagen

Les médicaments orphelins dans des indications à faible prévalence sont ceux qui reçoivent le plus de critiques méthodologiques et connaissent le plus fort taux d'échec. Or vous venez de dire qu'ils recevaient les ASMR les plus favorables. Comment expliquez-vous cette contradiction ?

François MEYER

En réalité, il n'y a aucune contradiction. Votre remarque est inhabituelle, la Commission de la transparence est plus souvent jugée trop prudente, notamment pas les industriels, qui considèrent parfois qu'elle fait preuve d'un niveau d'exigence excessif. Une des difficultés de la mission de la commission, est de proposer un avis en situation d'incertitude, même si, s'agissant des médicaments, l'octroi de l'AMM indique qu'il existe des données probantes. Il appartient à la commission de faire la part des choses entre ce qui est démontré et ce qui peut être considéré comme extrêmement plausible, en veillant à ne pas passer à côté d'une innovation porteuse de progrès. Ceci souligne, par ailleurs, la nécessité d'une réévaluation périodique des médicaments, comme le fait la commission : au plus tard tous les cinq ans, avant si de nouvelles données sont disponibles.

Conflits d'intérêts : aucun.

Plan national maladies rares : d'un plan à l'autre...

Gil Tchernia¹, Guillaume Le Hénanff²,
Bernadette Roussille³, Odile Kremp-Roussey⁴

1. Plan national maladies rares 2010–2014, 14, avenue Duvernoy, 75007 Paris, France
2. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, ministère de la Santé et des Sports, 75007 Paris, France
3. IGAS, 39–43, quai André-Citroën, 75015 Paris, France
4. Directions générales de la santé, ministère de la Santé et des Sports, 14, avenue Duquesne, 75007 Paris, France

Disponible sur internet le :
17 mars 2010

Correspondance :
Gil Tchernia, 14, avenue Duvernoy, 75007 Paris, France.
gil.tchernia@sante.gouv.fr

National plan for rare diseases: A plan to another

Le PNMR 1 (2005–2008)

Le PNMR 2005–2008 a été inscrit dans la loi de santé publique du 9 août 2004. Le but principal de ce premier plan était d'instituer une équité dans l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des malades atteints de maladies rares. Il a été précédé par de nombreuses initiatives, essentiellement associatives.

Les dix axes stratégiques du 1^{er} PNMR étaient :

- mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares ;
- reconnaître la spécificité des maladies rares ;
- développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public ;
- former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares ;
- organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ;
- améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge ;
- poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins ;
- répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades ;
- promouvoir la recherche et l'innovation, notamment pour les traitements ;
- développer des partenariats nationaux et européens.

Parmi les principales mesures adoptées pendant le 1^{er} PNMR figure l'institution des centres de référence maladies rares (CRMR). Cent trente et un CRMR ont été labellisés, dont 34 en 2004, et 98 entre 2005 et 2007. Par la suite a été associé un réseau de 501 centres de compétences (CC). L'ensemble de ces mesures ont bénéficié d'une enveloppe de 117 millions d'euros entre 2005 et 2008, et ont permis de créer 550 postes (médecins, soignants, secrétaires, ARC...). Parallèlement, un effort a été fait en direction des laboratoires hospitaliers de génétique, qui ont bénéficié d'une enveloppe de 41,3 millions d'euros entre 2005 et 2008. Pour sa part, Orphanet a bénéficié de 600 000 euros cumulés entre 2005 et 2008. De son côté, le GIS Maladies Rares a lancé des appels à projets spécifiques, qui se sont interrompus en 2009. La part du financement de l'État dans ces appels à projets s'est élevée à 40 millions d'euros entre 2005 et 2008. Les Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) « maladies rares » ont bénéficié de 26,6 millions d'euros pendant la période du Plan. Par ailleurs, il convient de mentionner la réalisation de 22 Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS), et de 25 cartes Maladies rares et le soutien à Maladies rares info services et aux associations (1,6 million d'euros de mesures ponctuelles).

Sur le plan législatif, la mise en œuvre du 1^{er} PNMR s'est traduite par l'adoption de l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale. Ledit article prévoit le remboursement à titre dérogatoire sous conditions d'avis ou de recommandation de la HAS de spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations dans le cas de maladies graves et rares.

Le Comité d'évaluation du Haut Comité à la santé publique (HCSP) a travaillé pendant un an pour analyser les résultats du 1^{er} PNMR, sur la base de documents existants, d'entretiens menés avec les différents acteurs et partenaires du plan, ainsi que des rapports d'autoévaluation des 34 CR labellisés en 2004, fournis par la HAS et des réponses à un questionnaire adressé par le HCSP aux 98 CR labellisés en 2005–2007. En outre, une enquête nationale a été menée à partir d'entretiens avec des malades ou des familles sur leur connaissance et leur perception du Plan. En janvier 2009, le HCSP a organisé une conférence d'évaluation, en présence des principaux acteurs du Plan et des associations, pour finaliser notre rapport.

Toutes les avancées obtenues dans le cadre du 1^{er} Plan constituent un socle qui s'inscrit dans une dynamique. Il est donc extrêmement important de situer ces résultats dans une évolution qui doit se pérenniser.

Les avancées concernant l'axe 6 (accès aux soins) sont les suivantes :

- **CRMR et CC** ;
- la création officielle des CRMR a permis aux malades et aux médecins de sortir de l'ombre ;
- la synergie entre les centres de référence et les associations a été renforcée ;
- l'interface entre la recherche clinique et la recherche fondamentale a été améliorée.

Les CRMR rencontrent toutefois quelques difficultés [administration lourde à la charge des médecins, perte de moyens à l'échelon des établissements, insuffisance dans les recrutements d'assistants de recherche clinique (ARC), par exemple].

S'agissant de l'axe 3 relatif à l'information :

- Orphanet a été renforcé et s'est développé, mais cet outil indispensable manque de personnels, en particulier, de personnel titulaire et est contraint de faire appel aux contrats précaires (5 CDI sur 26 agents). Le statut d'Orphanet est inadapté à la dimension nationale et internationale qui est la sienne ;
- il faut continuer à développer le service téléphonique d'information sur les maladies rares ;
- il faut favoriser les synergies entre CRMR et associations spécifiques pour la documentation et l'information conjointes ;
- il faut communiquer davantage sur le Plan en direction du grand public, des malades et des familles.

À propos de l'axe 7 (Médicaments Orphelins), les constatations sont les suivantes :

- la prise en charge des AMM et des ATU par l'Assurance maladie est maintenant satisfaisante ;

- la forte croissance du coût des médicaments pour les maladies rares (de 71 à 450 millions d'euros entre 2002 et 2007) reste une préoccupation qu'il faut, cependant, analyser et relativiser ;
- un équilibre est donc à trouver entre l'incitation et l'encadrement financier.

D'une manière générale, force est de constater que l'équité géographique est loin d'être établie. L'application de l'article 56 reste à fluidifier. On note encore des hétérogénéités fortes en matière de remboursements, de transports, d'accès à l'hôpital de jour, de décalage persistant entre la réglementation théorique et la réalité quotidienne (démarches kafkaïennes, retard aux remboursements, disparités).

Par ailleurs, la recherche, qui a réalisé des avancées indiscutables au cours du plan, a noué des liens encore insuffisants avec l'industrie ; l'accès aux plates-formes demeure difficile ; le manque en bio-informaticiens et en biostatisticiens est évident. Si la coopération européenne se développe régulièrement, la coopération internationale a, quant à elle, été insuffisamment mise en exergue dans l'activité des centres de référence. La coopération Nord-Sud doit encore être développée, car les médecins issus de pays francophones du Sud doivent être inclus dans la recherche clinique et les essais thérapeutiques. Au chapitre des faiblesses, il convient de citer **l'épidémiologie** (l'institut de veille sanitaire (INVS) n'a pas reçu les financements promis ; les médecins des CRMR sont insuffisamment préparés à cette tâche ; l'outil CEMARA risque de s'éteindre faute de moyens suffisants), **le dépistage** (actuellement dilué dans une succession de groupes de réflexion, reflétant peut-être une certaine réticence sociale ou politique à l'abord de ce thème), **l'éducation thérapeutique, la formation du personnel de santé et les indicateurs d'activité.**

Le PNMR 2 (2010-2014)

Le 2^{ème} PNMR est interministériel (santé, recherche, industrie, travail et solidarité) Au chargé de mission interministériel, a été adjoint un IGAS chef de projet. Le comité de suivi et le comité de labellisation du PNMR 1 seront remplacés par un seul comité chargé du suivi, de l'orientation et de la labellisation.

La préparation du PNMR 2 s'articule autour de 7 axes de réflexion, au lieu de 10 dans le PNMR 1 qui devront en permanence interagir entre eux :

- épidémiologie ;
- prise en charge financière ;
- information, formation ;
- diagnostic, soins, prise en charge médico-sociale ;
- médicaments spécifiques ;
- recherche ;
- coopération européenne et internationale.

Les tendances à prévoir nous semblent devoir être de :

- **développer les interfaces** : industrie/recherche ; recherche clinique/ recherche fondamentale, interfaces internationales

(ex : simplifier le circuit des recommandations), interfaces ministérielles ;

- **simplifier la vie des malades** (ALD, remboursements...), **des médecins et du personnel** des centres de référence maladies rares ;
- **mutualiser les moyens** (ex : partager les ARC, fédérer les centres de référence par filières, etc.).

Dans le cadre de l'élaboration du PNMR 2, 7 groupes de concertation ont été constitués (un groupe par axe). Chacun d'eux est rattaché à une ou deux direction(s) pilote(s) représentée(s) par un ou deux rapporteur(s), deux présidents de groupe (experts ou représentants d'association), ainsi que des représentants de l'administration, des responsables de CRMR, des associations, des chercheurs...

Le calendrier de mise en œuvre du PNMR 2 prévoit la réunion des groupes de concertation en novembre et en décembre. En janvier 2010, la synthèse des propositions et le projet de structuration du second plan seront présentés et discutés avec les sept groupes de concertation. Puis, l'équipe projet composée du pilote, du chef de projet et des rapporteurs de l'ensemble des directions pilotes concernées finalisera l'expertise et les arbitrages sur les mesures proposées ainsi que la rédaction du projet de plan. Celui-ci sera ensuite transmis pour validation au Comité de pilotage composé de l'ensemble des directeurs des administrations concernées par la mise en œuvre du Plan. L'objectif est que ce projet puisse être adressé en février 2010 à la Conférence nationale de santé (CNS), au HCSP et au futur Comité d'orientation, de suivi et de labellisation (COSL) pour avis. La version consensuelle qui résultera de cet examen sera soumise aux quatre cabinets. J'espère que le PNMR 2010-2014 permettra de répondre aux attentes des millions de malades atteints de maladies rares en France.

Échanges avec la salle

De la salle

Où en est-on concernant la formation des médecins généralistes ? Le passage par un médecin référent constitue-t-il un obstacle ou une aide au diagnostic ?

Gil TCHERNIA

Tout dépend de la qualité du médecin référent. Les médecins doivent apprendre à se former à l'accès à l'information sur les maladies rares. Sur Orphanet, ils peuvent utiliser les entrées par symptôme. Si les médecins s'informent bien, ce passage ne constitue en rien un obstacle. Parallèlement, l'information du grand public et des associations est indispensable pour qu'une autre voie de recours puisse être exercée.

Michel KACZOREK, France Biotech et Eurobiomed

Les différentes structures (comités, commission, etc.) visent-elles à ne rien oublier ou à faire attendre encore plus les

patients ? En France et en Europe, l'existence de tels méandres de structures me surprend toujours.

Gil TCHERNIA

Dans notre pays, il n'est pas possible d'échapper à cette procédure. Il faut passer des idées au politique, puis du politique à l'exécutif, en prenant en compte les possibilités financières. Des arbitrages doivent obligatoirement être opérés.

Christian HAMEL, responsable du centre de référence maladies sensorielles génétiques à Montpellier

La gestion de l'enveloppe financière par les hôpitaux est très variable. À Montpellier, la dernière innovation consiste à prélever systématiquement 20 % de l'enveloppe pour les frais de gestion. Que faire pour que la gestion soit assurée plus directement par le centre de référence ?

Gil TCHERNIA

Dans certains hôpitaux, la situation a été très bien gérée, car le directeur ne le vivait pas comme un empiètement sur son pouvoir. Au cours des premières années, les recrutements ont parfois pris du retard ; le budget salaires a, dans ce cas, été converti, notamment en matériel de laboratoires. Dans d'autres hôpitaux, les centres ont été dépouillés. Le ministère de la Santé devra donc apporter une clarification sur la notion de crédits contractualisés. Au sein des Agences régionales de santé (ARS) et des établissements, des « messieurs et mesdames Maladies Rares » devront, à chaque étape, veiller à ce que chacun récupère les moyens qui lui ont été alloués.

Cette question est à mettre en lien avec le sujet de la gouvernance du PNMR. Une réflexion devra être menée sur cette thématique importante.

Jacques MONNET, président de l'association de malades Incontinentia Pigmenti France

Des risques d'absorption des budgets des centres de référence par le budget de l'hôpital ont été évoqués. Les moyens affectés aux centres de référence répondent à des besoins spécifiques. Ces derniers ne peuvent donc pas être gérés dans la globalité du budget de l'hôpital. Les associations ont bâti des liens avec les centres de référence ; elles veilleront bien à ce que la spécificité des budgets soit respectée et pérennisée. J'espère que cette exigence sera prise en compte dans le PNMR 2. Sinon, nous perdrons tous les avantages obtenus avec la création des centres de référence.

Jean-Charles DEYBACH, centre de référence pour les porphyries à Paris

À travers votre présentation, vous avez tellement bien posé les problèmes que je ne comprends pas que des solutions immédiates n'aient pas été mises en œuvre. Il faut sanctuariser les crédits, car les hôpitaux ont volé les crédits aux centres de référence. À cet égard, il convient de rappeler que dès 2004, il



était précisé, dans le cadre de la labellisation, que les hôpitaux s'engageaient à maintenir les moyens qu'ils avaient déjà attribués aux centres déjà existants.

Vous avez dit que la situation a été très bien gérée dans certains hôpitaux. Il serait intéressant de savoir lesquels, car les plans d'économie auxquels sont actuellement soumis les hôpitaux sont drastiques et pénalisent, au premier plan, les centres de référence.

Gil TCHERNIA

Il existe de nombreuses manières de détourner les moyens (ex : non-attribution d'un poste prévu au prétexte qu'un poste analogue a été obtenu au titre des maladies rares).

Conflits d'intérêts : aucun.

Rôles des associations de patients dans les maladies rares

Laurence Tiennot-Herment

Association française contre les myopathies (AFM), 91002 Évry cedex, France

Correspondance :

Laurence Tiennot-Herment, Association française contre les myopathies,
1, rue de l'Internationale, BP 59, 91002 Évry cedex, France.
Ltiennot@afm.genethon.fr

Disponible sur internet le :
11 mars 2010

Roles of patient associations in rare diseases

Je suis la présidente de l'Association française contre les myopathies. Je suis également la présidente du laboratoire Généthon et la présidente de l'institut de myologie. De plus, je fais partie du Comité directeur du GIS maladies rares, dont l'AFM a été membre fondateur ; je suis aussi membre du Conseil d'administration du GIP Genopole, dont l'AFM a été membre fondateur. Enfin, je suis membre du Conseil d'administration de la fondation Imagine à l'hôpital Necker, dont l'AFM est également membre fondateur. Cette longue énumération de fonctions montre l'importance des associations de malades dans le lobbying, dans la communication et dans ce qu'elles apportent en matière de R&D.

Associations de patients dans les maladies rares : qui sont-elles ?

Le Conseil d'administration des associations de patients est composé (en totalité ou non) de gens concernés par la maladie. Ils sont des experts de la maladie, surtout dans les maladies rares. Ce sont des gens ordinaires qui font parfois des choses extraordinaires, car beaucoup d'entre eux ont la mort aux trousses, une telle situation nous conduit parfois à sortir de notre personnalité et à réaliser des choses très atypiques. Ces personnes sont entourées d'un Conseil scientifique, dont le rôle est déterminé par le Conseil d'administration. Ces associations ont contribué à la redistribution des « cartes » et des

« pouvoirs » et constituent un lien entre les différents acteurs publics et privés.

Quelles sont leurs missions ?

Les associations de patients ont, pour certaines d'entre elles, un rôle de lobbying (AMR, Eurordis. . .) pour faire entendre la voix des malades. Les 190 associations adhérant à l'AMR représentent plus de 1000 maladies. D'autres associations ont une mission de lobbying doublée d'une politique scientifique. Dans ce cas, elles sont alors entourées d'un Conseil scientifique qui joue un rôle plus ou moins important dans les décisions prises par le Conseil d'administration. Pour l'AFM, le Conseil scientifique a pour rôle d'apporter une expertise scientifique qui nourrit les décisions et les choix politiques, les décisions étant prises par les malades et les parents de malades.

Quelle vision, quelles stratégies ?

Certaines associations de patients dans les maladies rares interviennent en complémentarité d'autres organismes, ou sont centrées/focalisées sur leur pathologie (appels d'offre, création de réseaux. . .). Pour nombre d'associations, la question des priorités se pose : faut-il prioriser la mission « guérir » ou la mission « soigner » ? Avec l'arrivée des médicaments orphelins et l'évolution du SMR, cette question se pose aussi à l'AFM, bien qu'elle dispose d'un budget scientifique conséquent de près de 65 millions d'euros par an. Aussi doit-elle opérer des choix et définir des priorités, comme impulser des projets visant

à stabiliser la maladie, ou bien lancer un projet sur 5–10 ans avec l'espoir d'obtenir des résultats thérapeutiques plus significatifs. Par ailleurs, l'AFM a toujours développé une stratégie d'intérêt général dans le domaine de la génétique, des maladies rares et des thérapies innovantes. À la fin des années 1980, l'AFM a décrit le « Chemin du médicament », valable pour toutes les maladies génétiques rares, qui part de l'homme malade pour arriver à l'homme guéri, en décrivant les différentes étapes.

Avec le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), l'AFM est à l'origine de la création du laboratoire Généthon en 1990. En outre, l'AFM a alloué des moyens à plus d'une douzaine de banques d'ADN à travers le monde. Elle a ainsi mis à la disposition de la communauté scientifique internationale les premières cartes du génome humain. Un autre outil d'intérêt général, dont l'AFM est à l'origine, est le Génom-pole/Vallée de la génétique. En 2001, l'AFM a impulsé la mise en place de la plateforme maladies rares, avec un certain nombre d'acteurs. Ce *French model* apporte une plus-value importante. De même, l'AFM a impulsé la création du laboratoire de recherche Istem sur les cellules souches concernant les maladies monogéniques. À l'avenir, est prévue la mise en place d'une extension de Généthon, appelée pour le moment GAMMA-BIOPROD ; ce laboratoire, qui ouvrira en 2011, sera totalement dédié à la fabrication de médicaments de thérapie génique pour l'ensemble des maladies rares. Vingt-trois des 28 millions d'euros d'investissement nécessaire à la création de cette structure ont été apportés par les collectivités territoriales et Génom-pole ; l'AFM a financé les 5 autres millions d'euros et assurera l'essentiel du financement de ses coûts de fonctionnement.

Quels moyens d'action pour les associations de patients ?

Les associations de patients peuvent faire levier et mettre leur « poids financier » au service d'une stratégie définie. Elles peuvent agir seules, avec ou sans transfert (ex pour l'AFM : transfert de Généthon I sur le Centre national de séquençage [CNS] ; transfert du Généthon II sur le Centre national de génotypage [CNG] d'Évry). En cas de transfert, il faut cependant veiller à toujours conserver « un pied dans la porte » dans la mesure où malheureusement on ne peut aujourd'hui que constater que le CNS et le CNG développent actuellement peu de projets pour les maladies rares. Les associations peuvent également faire le choix d'impulser des projets en lançant des appels d'offres communs, en constituant des réseaux, etc., ou choisir de faire faire.

Les associations constituent par ailleurs une force de communication et ce notamment grâce au Téléthon qui existe depuis

1987. La Marche des maladies rares et la Journée internationale des maladies rares (28 ou 29 février) constituent deux autres événements importants en termes de communication. Les associations sont aussi une force de lobbying importante. Sur le plan européen, Eurordis est à l'origine des règlements européens sur les médicaments orphelins, les thérapies innovantes et les médicaments pédiatriques. Sur le plan national, on peut citer les exemples suivants de réalisations concernant l'AFM :

- le Plan Génome & Santé (1994) ;
- l'étude « Cinq mille Maladies Rares, le choc de la génétique » remise au Conseil économique et social en 2001 ;
- le 1^{er} PNMR ;
- l'engagement pour un 2nd PNMR.

Quelle place donnée et reconnue par les partenaires ?

Le poids donné à la R&D par les associations dépend de leurs stratégies, actions et poids financier. Elles sont par ailleurs fréquemment confrontées au problème de valorisation et de propriété intellectuelle, qui peut retarder certains projets à but thérapeutique. Il a fallu plusieurs années à l'AFM pour signer une convention cadre avec un certain nombre de grands partenaires, comme l'Inserm pour simplifier la propriété et la gestion des brevets et accélérer le développement des projets. Lorsqu'une association apporte des moyens non négligeables, il est important qu'elle ait accès à la copropriété.

En Europe, Eurordis est présente au COMP pour la désignation de médicaments orphelins. En France, il n'existe en revanche pas de représentation de patients au sein de l'Agence du médicament. Il va de même au sein de la Commissions de la transparence. Les patients ne sont pas non plus représentés au sein de l'instance qui fixe les prix des médicaments. Il est pourtant nécessaire de faire évoluer le modèle économique en matière de développement clinique pour les maladies rares, ce qui aurait évidemment des incidences sur le coût du médicament...

Quelques constats/remarques

Les associations de maladies rares jouent un rôle majeur. On peut être fier du *French model* qui a fait des émules au niveau européen. Les associations ont et auront un rôle majeur dans le développement clinique, avec la nécessaire prise en compte de l'obligation d'efficacité thérapeutique, notamment dans le recrutement de patients. Enfin, il convient de rappeler que les maladies rares constituent un laboratoire d'innovation thérapeutique pour les maladies fréquentes.

Conflits d'intérêts : aucun.

Approche physiopathologique pour des groupes de maladies... une opportunité pour des pistes thérapeutiques pour les maladies rares ? ☆

Approach to pathophysiology of disease groups... an opportunity for therapeutic approaches for rare diseases?

Cet atelier était consacré à l'approche physiopathologique des maladies rares. À l'aide de trois exemples, nous avons tenté d'illustrer comment l'étude des maladies rares peut permettre d'élucider la physiopathologie de ces maladies, et d'autre part de révéler de nouvelles voies de signalisation physiologiques. L'espoir de ces recherches est d'identifier à terme de nouveaux traitements pour ces patients, mais aussi pour les nombreux patients touchés par une maladie commune impliquant les mêmes voies de signalisation.

Au cours de l'atelier, trois thèmes ont été exposés. Deux sont résumés ci-dessous, le troisième est rapporté par ailleurs (voir intervention de Nicolas Lévy).

Syndromes auto-inflammatoires

L'étude des syndromes auto-inflammatoires a permis de proposer une nouvelle classification d'un grand nombre d'affections apparentées. Ainsi, selon Mc Dermott, il existerait un certain *continuum* clinique entre les formes monogéniques de maladies auto-inflammatoires et de maladies auto-immunes, les maladies polygéniques (multifactorielles) se situant entre ces deux extrêmes.

Certaines des manifestations cliniques observées dans les maladies auto-inflammatoires mendéliennes (accès fébriles accompagnés de douleurs abdominales et/ou articulaires et de manifestations cutanées) sont retrouvées dans de nombreuses maladies communes à composante inflammatoire. Afin d'illustrer les liens entre maladies rares et maladies communes, deux exemples ont été choisis.

Le premier concerne l'étude de trois entités cliniques rares qui ont secondairement été associées à des mutations du même gène *NLRP3*. Ces travaux ont permis d'identifier un complexe

macromoléculaire appelé inflammasome et contenant la protéine *NLRP3* (également dénommée cryopyrine). Chez les sujets sains, l'inflammasome est activé par différentes voies, notamment celle médiée par certains TLR – en présence de différents antigènes bactériens – qui conduit à une sécrétion accrue d'IL-1 β via l'activation de la caspase 1. Chez les patients touchés par une cryopyrinopathie, des mutations de *NLRP3* ont été identifiées ; ces défauts moléculaires conduisent à l'activation constitutive de l'inflammasome, aboutissant à une hypersécrétion d'IL-1 β .

Ces résultats ont eu deux conséquences essentielles. La première a été de proposer à ces patients de nouveaux traitements dont la cible est l'IL-1 β ; ces traitements très efficaces ont radicalement changé la vie de nombreux patients. La deuxième conséquence a été la découverte de l'activation de l'inflammasome *NLRP3* par des « signaux de danger », parmi lesquels figurent l'acide urique et d'autres microparticules, apportant ainsi un nouvel éclairage sur la physiopathologie d'une maladie commune comme la goutte ; l'ADN de certains virus activerait également l'inflammasome médié par *NLRP3*, rendant compte d'une partie de la symptomatologie associée à une infection virale.

Le deuxième exemple présenté porte sur la maladie de Crohn, maladie fréquente multifactorielle d'expression essentiellement digestive. Pour cette maladie, des variants ont été identifiés dans le gène *NOD2* qui code pour une protéine comprenant des domaines de structure très voisine à ceux présents dans des protéines impliquées dans des maladies auto-inflammatoires mendéliennes. De façon remarquable, certaines mutations de ce gène prédisposent à la maladie de Crohn, alors que d'autres mutations du même gène sont responsables d'une maladie rare, mendélienne, le syndrome de Blau qui se manifeste essentiellement par une atteinte articulaire.

Syndrome lymphohistiocytaire ou hémophagocytaire ou d'activation macrophagique-HLH/SAM

Le syndrome lymphohistiocytaire ou d'activation macrophagique (HLH/SAM) est une entité clinique unique dont il existe des formes primitives et des formes acquises. Ce syndrome se manifeste souvent à l'occasion d'une infection virale, par une activation excessive et incontrôlée des lymphocytes T et des macrophages, généralement fatale en l'absence de traitement immunosuppresseur. La caractérisation moléculaire des différentes formes héréditaires a permis progressivement d'en comprendre la physiopathologie, et de montrer le rôle primordial d'un défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes dans la genèse de ce syndrome. Ce défaut cytotoxique permet aux cellules infectées qui ne sont pas tuées par les lymphocytes

☆ Co-animait également l'atelier : Geneviève de Saint-Basile (Inserm) et Nicolas Lévy (CHU de Marseille / GIS Maladies Rares).

cytotoxiques, de maintenir une stimulation importante de la réponse immune. Les lymphocytes secrètent alors une grande quantité d'INF γ , conduisant à une activation macrophagique excessive ayant des conséquences délétères pour le patient. Le rôle essentiel de l'INF γ démontré dans le processus d'apparition de ce syndrome, a suggéré récemment la possibilité d'utiliser un anticorps anti-INF γ dans le traitement de ce syndrome. Les études réalisées dans des modèles murins équivalents des formes primitives humaines, montrent l'efficacité de ce traitement dans les modèles expérimentaux testés. Ces études permettent maintenant d'imaginer une nouvelle piste thérapeutique dans le traitement des patients développant un syndrome HLH/SAM. L'anti-INF γ devrait pouvoir être efficace aussi bien dans les formes primitives qu'acquises, ces dernières étant les plus fréquentes et semblant résulter de la même physiopathologie. Ce traitement alternatif devrait potentiellement être aussi efficace mais beaucoup moins toxique que les traitements immunosuppresseurs actuellement utilisés, qui présentent un risque important de complications infectieuses fatales.

Conflits d'intérêts : aucun.

Serge Amselem

Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Correspondance : Serge Amselem, Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris, France.
Serge.amselem@trs.aphp.fr

Disponible sur internet le : 14 avril 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.023

Passer des modèles in vitro et animaux à l'homme : les spécificités des maladies rares sont-elles un frein ? L'établissement de la preuve de concept dans le traitement des maladies rares est-il une difficulté ?[☆]

Skip vitro models and animal rights: The characteristics of rare diseases are they a hindrance? Establishing proof of concept in the treatment of rare diseases is there a problem?

[☆] Coanimait également l'atelier : Gert-Jan Van Ommen (Leiden University Medical Center) et Manuel Gaviña (Neureva).

Les maladies rares restent encore, à l'heure actuelle, malgré les avancées notables de ces dernières années, les mal connues de la médecine. Ce premier constat représente déjà une des particularités des maladies rares qui, rendra le parcours du candidat médicament, encore plus ardu notamment lors des études précliniques ou de l'établissement de la preuve de concept chez l'homme.

Rationnel et physiopathologie : les incertitudes de la recherche fondamentale

Que l'origine de la maladie ait été identifiée ou pas (80 % des maladies rares sont des maladies génétiques), la principale inconnue de taille reste l'identification des mécanismes physiopathologiques, socle de base sur lequel repose le développement d'un médicament.

Or ces hypothèses physiopathologiques sont souvent absentes, ou partiellement identifiées, ou oscillent entre plusieurs « théories » rendant alors l'ensemble difficilement convaincant pour l'environnement extérieur (décideurs de laboratoires industriels, instances réglementaires notamment). En outre, quelque fois pour une maladie donnée, des anomalies biologiques (au niveau de neurotransmetteurs par exemple) ont été mises en évidence sans pourtant que leur correction n'amène d'amélioration soulignant ainsi la difficulté à désigner cette anomalie comme cause ou conséquence de la maladie. En outre, cette anomalie constatée à un instant T peut rester à un état de présignature durant de nombreuses années.

L'existence de modèles animaux de maladies, quelle soient rares ou communes, contribue largement aux avancées thérapeutiques. Dans les maladies rares, ces modèles n'existent pas toujours, ou ont une validité de construction insuffisante (renvoyant aux limites physiopathologiques mentionnées plus haut) ou une validité d'extrapolation animal – homme difficile. Cette dernière remarque n'est cependant pas spécifique aux maladies rares, certaines maladies neurologiques ou neuropsychiatriques étant difficilement modélisable chez l'animal, comme par exemple les atteintes cognitives ou les déficits de la motricité fine ou/et de la coordination. Ces modèles animaux ont pour la plupart une validité prédictive qui n'a pas été déterminée vu l'absence de traitement. La question des modèles animaux a été ainsi fortement débattue lors de cet atelier, à l'image des nombreuses controverses qui existent sur ce sujet dans le monde scientifique et même dans les maladies communes. Ainsi à l'unanimité, il a été reconnu que comme pour certaines maladies communes, on est arrivé à une nouvelle ère de construction de modèles. Il ne faut toutefois pas s'orienter vers la quête d'un modèle idéal, qui serait trop difficile voir impossible à obtenir et qui ferait perdre trop de temps.

La question des modèles animaux a été mise en lien avec l'innovation. Dans la nouvelle ère actuelle des modèles animaux, on pourrait très bien concevoir un nouveau modèle

Correspondance : Joëlle Micallef,
CIC « centre de pharmacologie clinique et d'évaluations
thérapeutiques », hôpital de la Timone, 13385 Marseille,
France.

joelle.micallef@ap-hm.fr

Disponible sur internet le : 29 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.025

Comment aborder les difficultés de financement selon les phases de développement des produits ?^{*}

How to approach the difficulties of financing by phases of product development?

Au cours de cet atelier, nous avons abordé plusieurs questions. Quelles sont les étapes clés du financement d'une *start-up* développant des produits pour des maladies rares ? Comment aborder le financement des différentes phases de développement des produits ? Comment se passe l'articulation public-privé ? Quelles sont les difficultés principales et leurs solutions possibles ? Comment convaincre des investisseurs ?

La problématique d'une société, que celle-ci relève du domaine des maladies rares ou d'un autre domaine, est la même : elle doit chercher des fonds, et son évolution dépend de ses résultats. Les difficultés de développement d'une société ont été regroupées autour de trois thématiques : le stade de développement de l'entreprise, sa typologie et son environnement financier.

L'amorçage reste la période la plus difficile. En général, cette phase bénéficie de l'aide de *business angels*, de fonds régionaux et/ou d'organismes publics. Quelle que soit la société, la problématique limitante est identique, puisqu'elle concerne la sortie des partenaires financiers. La société se pose alors la question de savoir si elle entre en bourse, développe et vend ses produits sur le marché, ou procède à une fusion-acquisition.

Ensuite, des représentants d'OSEO ont présenté des cas concrets de recours aux aides à l'innovation. La plupart des aides publiques sont liées au fait que l'entreprise doit disposer

de 50 % en fonds propres. Dans les maladies rares, il est possible de bénéficier d'aides plus importantes que dans le cadre des programmes classiques.

Parmi les exemples présentés figurait la PME OPI, fondée par Gilles Albérici. Elle a investi 30 millions d'euros sur sept ans, dont 16 par levées de fonds, dix par démarche commerciale, et quatre par des aides publiques (dont 2,5 par OSEO).

Un autre exemple présenté concernait le projet Active, qui est une collaboration public-privée, qui a bénéficié d'un apport d'OSEO par le fonds ISI d'un montant de dix millions d'euros.

Enfin, ont été évoquées les problématiques financières. La première préoccupation d'un dirigeant d'entreprise est de disposer de fonds propres. Il peut faire appel à des *business angels* ; il peut aussi rechercher des fonds auprès d'investisseurs. Sur ce thème, on observe un fossé croissant entre l'amorçage et le financement de la validation clinique, et ce, faute de capitaux. Les capitaux-risqueurs sont donc obligés de procéder à des choix. Ces derniers peuvent se dire que le coût et le temps de développement du traitement d'une maladie rare sont réduits car le diagnostic génétique et le traitement sont bien identifiés. Aujourd'hui, les capitaux-risqueurs privilégient soit un risque moindre avec un développement par étapes et prudent, ou un financement en capital important pour réduire le risque sur la base d'un plan ambitieux.

Il ne faut pas considérer que les maladies rares sont toujours non rentables. Lors de l'atelier, quelques exemples de réussite ont été présentés (ex : Glivec de Novartis, Ataluren de PTC, Cerezyme, Fabrazyme et Myozyme de Genzyme). En outre, a été exposé l'exemple de Shire Pharma qui s'est focalisé sur des niches ; elle a ainsi réussi à devenir la première société de spécialités pharmaceutiques.

Par ailleurs, a été évoqué le fait que la problématique des maladies rares n'était plus propre aux petites sociétés, dans la mesure où un nombre croissant de grandes sociétés s'y intéressent. Cet intérêt grandissant est lié aux faits, d'une part, que leurs produits deviennent des génériques et, d'autre part, que les brevets acquis dans le domaine des maladies rares permettent de sécuriser certains de leurs produits. La stratégie des grandes entreprises est toujours de réussir à développer un médicament super-orphelin, qui leur permettra de réaliser un chiffre d'affaires conséquent.

Le marché des orphelins présente un certain nombre d'avantages liés au lobbying mené par plusieurs associations. Il bénéficie ainsi d'une moindre pression en termes de prix. En outre les dossiers d'enregistrement sont parfois plus simples, car il n'est pas possible de présenter des dossiers plus compliqués.

La dénomination « orpheline » permet d'obtenir un *fast track* à l'enregistrement et une exclusivité commerciale de dix ans (Europe) et de sept ans (États-Unis). Les investisseurs

^{*} Co-animaient également l'atelier : Jean-Yves Nothias (SGAM), Annabelle Dieval et Édith Petitot (OSEO).

apprécient un retour plus rapide et un *focus* important des équipes. En outre, la force de vente d'une société intervenant dans le domaine des maladies rares est souvent bien entraînée pour mieux cibler un groupe restreint de spécialistes.

Conflit d'intérêt : Luc-André Granier est président de l'Advicenne Pharma.

Luc-André Granier

Advicenne Pharma, 442, rue Georges-Besse, 30000 Nîmes, France

Correspondance : Luc-André Granier,

Advicenne Pharma, 442, rue Georges-Besse, 30000 Nîmes, France.

lag@advicenne.com

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.029

Quel modèle de partenariat autour des registres ?[☆]

Which model of partnership around registers?

L'atelier a débuté par un rappel des enjeux. Les données cliniques sont rares et précieuses. La constitution des bases de données de qualité est difficile et coûteuse. Les registres sont des outils stratégiques pour la recherche clinique, car ils aident à établir l'incidence et la prévalence. Les malades veulent se compter et documenter leur maladie. De leur côté, les académiques veulent connaître l'histoire naturelle de la maladie pour la comprendre et la traiter. En outre, les industriels ont une obligation de suivi post-AMM. Il y a donc une convergence d'intérêts pour travailler ensemble, mais plusieurs difficultés se présentent.

L'épidémiologie est un métier, ce qu'ignorent souvent les cliniciens et les malades. Il est donc important de travailler avec des professionnels qui sachent bien formuler les questions et formater les données. Comme les bases de données sont coûteuses à constituer, il est vraiment dommage de ne pas pouvoir exploiter les données, si celles-ci n'ont pas été bien formatées. En outre, force est de constater que le financement des bases de données est difficile car la valeur des données dépend d'enregistrement sur une longue période. On trouve généralement des sources de financement pour monter un

projet de recherche d'un à trois ans ; au-delà, la recherche de fonds est plus problématique, alors que l'intérêt des données collectées n'apparaît qu'au bout de 6 ou 7 ans. À cet égard, nous connaissons de nombreux exemples de projets européens qui ont permis de financer des registres ; mais leurs données ont été totalement perdues lorsque les financements ont pris fin. Une autre difficulté réside dans le fait qu'il n'est pas simple de convaincre des collègues de s'investir dans ce domaine, car les publications qui exigent beaucoup de travail ne sont pas acceptées dans des revues prestigieuses. En outre, les sources de financement hors industrie sont très limitées, malgré les efforts financiers de la Commission européenne.

Dans ce contexte, le partenariat public-privé constitue certainement une solution, mais celle-ci demeure compliquée, car il faut arriver à concilier les exigences des uns et des autres. En effet, les académiques veulent accéder à toutes ces données pour mener leurs travaux de recherches cliniques, alors que les industriels veulent protéger leurs données sensibles.

Lors de l'atelier, nous avons entendu deux témoignages de coopération. Le premier modèle présenté portait sur la maladie de Wilson (<http://www.eurowilson.org>). Orphan Europe a conclu un très bon partenariat avec le monde académique qui gouverne intégralement le registre. L'aide apportée par Orphan Europe a pris la forme de mise à disposition d'une personne. En outre, ce projet a bénéficié de financements européens. Ce modèle idéal constitue un bel exemple de réussite qui souligne l'importance de l'entente entre toutes les parties sur la bonne gouvernance du registre. Le développement de ce projet reste néanmoins dépendant des financements européens.

Le second exemple concernait un registre international sur le syndrome de Rett (<http://www.afsr.net>) qui existait depuis de nombreuses années grâce à des fonds américains. Pour motiver les chercheurs européens sur cette maladie, il a fallu créer un registre européen. Le financement de cet outil a été exclusivement associatif.

Ces deux exemples montrent que la confiance réciproque est essentielle à la réussite de ce type de projet.

En Europe, on compte près de 400 registres maladies rares, dont plus de 100 en France. Ces outils sont principalement développés pour des maladies pour lesquelles un produit est en développement ou sur le marché. Les données de ces registres sont disponibles sur Orphanet dans l'onglet « Recherche et essais cliniques » et dans le « cahier Orphanet » consacré aux registres qui est accessible depuis la page d'accueil du site.

En France, un Comité national des registres a été constitué par l'INVS et l'Inserm ; depuis 18 mois, il est doté d'un comité dédié aux maladies rares qui a labellisé un certain nombre de registres maladies rares. Cette initiative est intéressante, mais elle est soutenue par des financements très limités. Ainsi, de nombreux registres de qualité ne sont toujours pas labellisés, ni financés par le secteur public.

[☆] Co-animait également l'atelier : Samantha Parker (Orphan Europe) et Gérard Nguyen (Eurordis, AFSR).

apprécient un retour plus rapide et un *focus* important des équipes. En outre, la force de vente d'une société intervenant dans le domaine des maladies rares est souvent bien entraînée pour mieux cibler un groupe restreint de spécialistes.

Conflit d'intérêt : Luc-André Granier est président de l'Advicenne Pharma.

Luc-André Granier

Advicenne Pharma, 442, rue Georges-Besse, 30000 Nîmes, France

Correspondance : Luc-André Granier,

Advicenne Pharma, 442, rue Georges-Besse, 30000 Nîmes, France.

lag@advicenne.com

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.029

Quel modèle de partenariat autour des registres ?[☆]

Which model of partnership around registers?

L'atelier a débuté par un rappel des enjeux. Les données cliniques sont rares et précieuses. La constitution des bases de données de qualité est difficile et coûteuse. Les registres sont des outils stratégiques pour la recherche clinique, car ils aident à établir l'incidence et la prévalence. Les malades veulent se compter et documenter leur maladie. De leur côté, les académiques veulent connaître l'histoire naturelle de la maladie pour la comprendre et la traiter. En outre, les industriels ont une obligation de suivi post-AMM. Il y a donc une convergence d'intérêts pour travailler ensemble, mais plusieurs difficultés se présentent.

L'épidémiologie est un métier, ce qu'ignorent souvent les cliniciens et les malades. Il est donc important de travailler avec des professionnels qui sachent bien formuler les questions et formater les données. Comme les bases de données sont coûteuses à constituer, il est vraiment dommage de ne pas pouvoir exploiter les données, si celles-ci n'ont pas été bien formatées. En outre, force est de constater que le financement des bases de données est difficile car la valeur des données dépend d'enregistrement sur une longue période. On trouve généralement des sources de financement pour monter un

projet de recherche d'un à trois ans ; au-delà, la recherche de fonds est plus problématique, alors que l'intérêt des données collectées n'apparaît qu'au bout de 6 ou 7 ans. À cet égard, nous connaissons de nombreux exemples de projets européens qui ont permis de financer des registres ; mais leurs données ont été totalement perdues lorsque les financements ont pris fin. Une autre difficulté réside dans le fait qu'il n'est pas simple de convaincre des collègues de s'investir dans ce domaine, car les publications qui exigent beaucoup de travail ne sont pas acceptées dans des revues prestigieuses. En outre, les sources de financement hors industrie sont très limitées, malgré les efforts financiers de la Commission européenne.

Dans ce contexte, le partenariat public-privé constitue certainement une solution, mais celle-ci demeure compliquée, car il faut arriver à concilier les exigences des uns et des autres. En effet, les académiques veulent accéder à toutes ces données pour mener leurs travaux de recherches cliniques, alors que les industriels veulent protéger leurs données sensibles.

Lors de l'atelier, nous avons entendu deux témoignages de coopération. Le premier modèle présenté portait sur la maladie de Wilson (<http://www.eurowilson.org>). Orphan Europe a conclu un très bon partenariat avec le monde académique qui gouverne intégralement le registre. L'aide apportée par Orphan Europe a pris la forme de mise à disposition d'une personne. En outre, ce projet a bénéficié de financements européens. Ce modèle idéal constitue un bel exemple de réussite qui souligne l'importance de l'entente entre toutes les parties sur la bonne gouvernance du registre. Le développement de ce projet reste néanmoins dépendant des financements européens.

Le second exemple concernait un registre international sur le syndrome de Rett (<http://www.afsr.net>) qui existait depuis de nombreuses années grâce à des fonds américains. Pour motiver les chercheurs européens sur cette maladie, il a fallu créer un registre européen. Le financement de cet outil a été exclusivement associatif.

Ces deux exemples montrent que la confiance réciproque est essentielle à la réussite de ce type de projet.

En Europe, on compte près de 400 registres maladies rares, dont plus de 100 en France. Ces outils sont principalement développés pour des maladies pour lesquelles un produit est en développement ou sur le marché. Les données de ces registres sont disponibles sur Orphanet dans l'onglet « Recherche et essais cliniques » et dans le « cahier Orphanet » consacré aux registres qui est accessible depuis la page d'accueil du site.

En France, un Comité national des registres a été constitué par l'INVS et l'Inserm ; depuis 18 mois, il est doté d'un comité dédié aux maladies rares qui a labellisé un certain nombre de registres maladies rares. Cette initiative est intéressante, mais elle est soutenue par des financements très limités. Ainsi, de nombreux registres de qualité ne sont toujours pas labellisés, ni financés par le secteur public.

[☆] Co-animait également l'atelier : Samantha Parker (Orphan Europe) et Gérard Nguyen (Eurordis, AFSR).

Ensuite, la réflexion menée dans le cadre de l'atelier a porté sur les pistes d'amélioration permettant de lever les obstacles mis en évidence lors de la présentation des témoignages. Un participant a évoqué l'existence d'un registre européen académique ; au même moment, un laboratoire développait un outil identique pour son produit, mais il a refusé de travailler avec le monde académique et de donner accès à ses données. Pour éviter ce type d'échec, il faut arriver à instaurer le dialogue. En outre, les nouvelles technologies de l'information permettent d'accéder à une base de données, en définissant des droits de lecture et d'écriture différenciés. La technologie ne constituant pas un frein aux partenariats, il est important que les parties concernées s'entendent sur de bonnes règles de gouvernance et le type de registre – local, réseau, centralisé, etc. – pour in fine maximiser l'utilisation des données.

Les registres ne sont pas les seuls instruments existants pour faire de l'épidémiologie. Compte tenu de son coût élevé, il est important de vérifier que le projet est réaliste avant de commencer. À cet égard, la lecture de « *Registries for evaluat-*

ing patient outcomes: a user's guide » (Gliklich et Dreyer. *Agency for healthcare research and quality*. Avril 2007) ne peut qu'être recommandée. Par ailleurs, il faut, dès le départ, s'assurer de la pérennité institutionnelle et financière d'un registre car les données n'ont de valeur qu'après plusieurs années. Sur ce sujet, il est intéressant de lire les rapports de la *Rare Diseases Task Force* sur <http://www.rdtf.org> et d'EPPOSI sur <http://www.epposi.org>.

Au cours des prochains mois, nous essaierons, avec le LEEM, de produire un guide pratique des partenariats, car ce domaine est essentiel pour développer les recherches.

Conflits d'intérêts : aucun.

Ségolène Aymé

Inserm, SC11/Orphanet, 75014 Paris, France

Correspondance : Ségolène Aymé,
Inserm, SC11/Orphanet, 102, rue Didot, 75014 Paris, France.
Segolene.ayme@inserm.fr

Disponible sur internet le : 19 mars 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: [10.1016/j.lpm.2010.02.005](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.02.005)

Quels sont les leviers financiers existants ?

Antoine Ferry

Laboratoires CTRS, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Correspondance :

Antoine Ferry, Laboratoires CTRS, 69, rue d'Aguesseau, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
aferry@ctrs.fr

Disponible sur internet le :
12 mars 2010

What are the financial leverages?

Médicaments orphelins : une réalité économique aux modèles multiples

Les médicaments orphelins aujourd'hui constituent une réalité bien tangible puisque l'on compte 657 désignations et 56 AMM. De plus en plus validé, ce modèle économique est une opportunité pour tous les types de sociétés. Il présente une forte valeur ajoutée en raison du bénéfice clinique important. Le développement de ces médicaments est bien adapté aux PME, car il est relativement plus court, entraîne des coûts qui sont plus accessibles que pour les grandes pathologies – bien que le coût de développement par patient soit plus élevé – et peut bénéficier d'une forte implication et des incitations des autorités européennes (*Protocole assistance, Scientific advice, SME office...*). Le domaine des médicaments orphelins est cependant confronté aux difficultés suivantes :

- la difficulté de financement du développement pour les PME ;
- le problème de faisabilité des études cliniques ;
- des capitaux-risqueurs encore peu intéressés (durée des investissements, sortie, modèles de valorisation inadaptés...);
- des difficultés industrielles compte tenu de la faible taille des marchés ;
- une brevetabilité parfois délicate ;
- des transferts de technologie des médicaments non orphelins vers les médicaments orphelins encore insuffisants (arrêt de commercialisation, nouvelle indication orpheline...);
- l'acceptabilité des coûts de traitement par l'ensemble de la communauté.

J'ai procédé à un comparatif entre le modèle des *startups* biotech et le modèle des médicaments orphelins. La généralisation qui est souvent mise en avant sur les médicaments orphelins est, de mon point de vue, quelque peu excessive. Le modèle du médicament qui va traiter 50 patients en Europe n'est évidemment pas identique au modèle du médicament destiné à 200 000 patients.

Le comparatif montre tout d'abord que le financement est de type capital-risque pour les biotechs, alors que les PME dans les médicaments orphelins ont recours plutôt aux capitaux privés. Pour les biotechs, les premières phases cliniques constituent les échéances de développement, alors qu'il s'agit de l'enregistrement pour les PME dans les médicaments orphelins. Pour les premières, la valorisation se fait sur la propriété industrielle, une nouvelle cible physiopathologique et un potentiel de marché alors qu'elle est fondée, pour les secondes, sur l'exclusivité commerciale accordée par l'AMM, d'une part, et sur le chiffre d'affaires, d'autre part. Pour les biotechs, introductions en bourse, la cession ou la licence constituent la finalité, alors que celle-ci prend, pour les PME dans les médicaments orphelins, la forme d'une exploitation directe ou de partenariats en fonction des territoires.

Il existe, bien sûr, des modèles mixtes, certains programmes de sociétés de biotechnologie incluant des développements de médicaments orphelins (validation de concept thérapeutique, valorisation plus rapide...).

Quels sont les leviers financiers existants ?

Le chemin est particulièrement long jusqu'à l'AMM, puisqu'il inclut les phases de brevet, de preuve de concept, de production du principe actif, de développement galénique, d'études précliniques, d'études cliniques, puis viennent la désignation de médicament orphelin et enfin le dossier d'AMM. Il ne faut pas oublier les phases post-AMM avec les plans de gestion de risque, les dossiers de prix et enfin la distribution.

Avant de lancer un programme, il est essentiel de poser une équation simple qui éclaire beaucoup sur l'avenir du médicament et la faisabilité du programme. La somme des coûts de production par patient et par an (ex : 2000 euros) et des coûts de développement (ex : 10 millions d'euros) rapportés au nombre de patients par année (ex : 500 patients par année) permet de connaître l'impact de ces investissements sur le prix final du médicament. Dans l'exemple ci-dessus, l'impact s'élève à 22 000 euros par patient. À cela s'ajoutent les coûts de fonctionnement de la structure. Deux questions essentielles viennent immédiatement : une telle somme est-elle viable pour une société ? Est-elle acceptable pour la société dans son ensemble ?

Paramètres de choix

Concernant les sources de financements, les paramètres permettant l'orientation sont multiples.

Prévalence

Le modèle économique d'un médicament destiné à 100 ou 200 000 patients n'est pas le même.

Source de principe actif

Les coûts de développement varient de 1 à 100, en fonction de l'origine du principe actif (produit existant ou procédé de biotechnologie à développer).

Indications potentielles

A-t-on une ou plusieurs indications orphelines ? A-t-on une indication orpheline et un potentiel d'indications non orphelines ?

Brevets

Avant une AMM de médicament orphelin, seul un brevet est valorisable et permet de protéger la société. Il faut « penser brevet » avant de « penser publication », car après la publication, on ne peut plus rien faire ! Un capital-risqueur ne peut s'engager que sur quelque chose de valorisable et une publication dans une revue prestigieuse ne contribue pas à la valorisation d'une société.

Associations de patients

Les associations de patients apportent une aide considérable quant aux besoins réels et à l'assistance dans la conception et le recrutement des essais cliniques.

Mise en place d'un projet

Les premiers pas de tout projet sont :

- écrire le projet ;
- prendre des contacts avec les organismes permettant de vous orienter (CCI, OSEO, APCE. ...) et les organismes de tutelle si le projet en dépend (Inserm, CNRS, AP, université. ...) ;
- constituer l'équipe (ce n'est pas si facile !) ;
- contacter les associations de patients ;
- établir un business plan ;
- créer la société ;
- valider les statuts particuliers (SME, JEI, EI pour FCPI. ...) ;
- chercher pépinières et incubateurs.

Il semble important avant d'envisager un tour de table en vue de constituer la future société de « chasser les subventions de démarrage ». Ces subventions permettront de réaliser une véritable étude de preuve de concept, permettant de valider le concept scientifique, de déposer ou d'étoffer un brevet et de convaincre des investisseurs.

Les sources de financements sont multiples. Parmi les subventions, il convient de citer l'aide à la création d'entreprise innovante, l'aide au projet de recherche, développement et innovation, l'aide au transfert de technologie, le prêt participatif d'amorçage, l'ANR et les pôles de compétitivité sans oublier les programmes régionaux.

En matière de tour de table, on trouve les *business angels*, les fonds d'amorçage et les capitaux-risqueurs. Il existe également plusieurs grands programmes européens ou américains (ex : PCRD, NIH/NCI). Enfin, le crédit impôt recherche est un outil très développé et intéressant car il permet de diminuer très significativement une grande partie des coûts de recherche. À chaque étape de la vie de l'entreprise (R&D, naissance, survie, succès, décollage, maturité), il est possible d'avoir recours à différentes sources de financement, le montant total du financement étant généralement compris entre 10 et 20 millions d'euros.

Différents modèles

En fonction du type de projet, il est possible de s'orienter vers différents modèles de développement.

Projet à haute valeur ajoutée

Pour ce type de projet, la prévalence et le bénéfice patient sont élevés. La production industrielle est réaliste. Les indications potentielles sont nombreuses. Il s'agit là d'un modèle biotech classique, à développer avec des investisseurs ou des partenariats industriels (encore trop peu nombreux aujourd'hui).

Projet à moyenne valeur ajoutée

Une prévalence faible, une production industrielle délicate et des indications limitées caractérisent ce type de projet. Dans ce cas, le modèle privé avec *business angel* ou fonds personnels est le plus adapté.

Projet à faible valeur ajoutée

Ce projet présente une prévalence très faible, une production industrielle délicate et une brevetabilité impossible. Dans ce cas, il faut vraiment s'interroger sur la justification de la création d'une société. Il peut être intéressant de rencontrer des partenaires existants (sociétés ou fondations) pour porter le projet.

Quelques conseils

Les conseils suivants me paraissent essentiels :

- prendre rapidement des conseils auprès des agences nationales, de l'EMA ou du SME office ;

- travailler très rapidement sur le principe actif, *a fortiori* s'il est issu des biotechs ;
- ne jamais sous-estimer la forme galénique et à tous les dosages car de forts dosages sont requis pour les études de toxicologie ;
- ne pas déposer des brevets mais mettre en place une stratégie de propriété industrielle ;
- savoir passer la main (un chercheur cherche, un dirigeant dirige et un financier finance) ;
- accepter d'être dilué.

Conflits d'intérêts : aucun.

Quel est le rôle des centres de référence maladies rares ? Comment travailler avec un centre de référence maladies rares quand on est une entreprise ?

Isabelle Toutou

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires, laboratoire de génétique, centre de référence maladies rares, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 5, France

Correspondance :

Isabelle Toutou, unité médicale des maladies auto-inflammatoires, laboratoire de génétique, centre de référence maladies rares, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 5, France.
isabelle.toutou@igh.cnrs.fr

Disponible sur internet le :
10 mars 2010

**What is the role of reference centers in rare diseases?
How a company can work with a reference center in rare diseases?**

Quel est le rôle des centres de référence maladies rares ?

Selon la définition européenne, une maladie rare atteint moins d'une personne sur 2000. On dénombre 5000 à 8000 maladies rares, qui touchent 24 millions de personnes en Europe, dont 4 millions en France. Le 1^{er} PNMR a permis d'accorder une priorité nationale aux maladies rares.

Le but des centres de référence (CR) est d'assurer l'équité de l'accès au diagnostic et la qualité de la prise en charge à tous les patients. La structuration de l'organisation des soins est donc essentielle.

Pour atteindre les objectifs du PNMR, il a fallu dans un premier temps identifier des structures d'excellence scientifique et clinique. Un certain nombre de CR ont ainsi été labellisés et se sont vus confier des missions d'expertise et de recours, pour une (ou un groupe de) maladie(s) rare(s). Les Centres de Référence incluent des équipes médicales multidisciplinaires hautement spécialisées, répondent à un cahier des charges et

font l'objet d'une évaluation tous les cinq ans. Les 131 CR labellisés sont aujourd'hui financés, au titre de leurs missions spécifiques, à hauteur de 40 millions d'euros/an (crédits reconductibles) dans le cadre des crédits missions d'intérêt général (MIG).

Autour des CR a été constituée une filière de soins spécialisée à travers l'identification de centres de compétence (CC). Les CC sont régionaux ou interrégionaux. Leur mission consiste à assurer une prise en charge de proximité, dans le cadre d'un maillage national. Ils s'inscrivent dans la filière d'expertise et constituent, un relais de plus grande proximité pour les malades.

Les missions des CR relèvent des domaines suivants :

- le soin (faciliter le diagnostic des maladies rares ; définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et sociale ; définir et diffuser des protocoles de prise en charge) ;
- la recherche (coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en collaboration étroite avec l'Institut national de surveillance épidémiologique) ;

- la formation et la diffusion de l'information (sont concernés : professionnels de santé, correspondants sanitaires et médico-sociaux, tutelles, malades, familles, associations).

Le bilan du PNMR 2005–2008 a été extrêmement positif. Un 2^{ème} PNMR sera donc lancé en 2010 ; il soutiendra les entreprises du médicament et les centres d'excellence pour développer la recherche épidémiologique et clinique dans la durée et en synergie avec l'Europe.

Comment travailler avec un centre de référence maladies rares quand on est une entreprise ?

Le CR des maladies auto-inflammatoires (CÉRÉMAI) est centré sur un groupe de maladies rares dues à des mutations dans des gènes qui régulent l'immunité innée. Ces maladies sont caractérisées par des accès inflammatoires récurrents. Ce centre constitue un bel exemple de complémentarité, entre deux services cliniques (Bicêtre avec le Pr Koné-Paut, et Versailles avec le Dr Hengen) et un service génétique/web/épidémiologie (Montpellier avec le Pr Touitou). En outre, il a développé un maillage harmonieux avec les Centres de compétence qui lui sont affiliés.

Le CÉRÉMAI travaille avec le CR des amyloses et la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) à Tenon. Des membres de ces centres sont également membres du Réseau national du diagnostic génétique des MAI héréditaires (GenMAI).

Quelques exemples

Les exemples suivants de partenariat avec des entreprises sont particulièrement instructifs.

Développement d'un nouveau médicament

Dans ce partenariat, les deux parties sont venues l'une vers l'autre. Parmi les MAI figure le syndrome périodique associé

à la cryopyrine (CAPS), qui est une maladie inflammatoire caractérisée par des accès de fièvre, des crises d'urticaire, voire des troubles neurosensoriels et une amylose. Cette maladie est associée à une hyperproduction d'IL-1. Le Canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-1 développé par Novartis Pharma. Notre CR a grandement participé à cet essai clinique européen, qui a abouti à l'AMM. Ce médicament est extrêmement efficace, puisque 24 heures après une injection, les traces liées à une crise urticarienne ont totalement disparu ; de plus, le médicament permet de faire disparaître l'inflammation biologique.

Nouveau diagnostic

Pour ce partenariat, notre CR a fait appel à deux entreprises (Vienna Lab et Pronto) pour développer un nouveau diagnostic. Ce projet, appelé Eurotraps, est financé par l'Europe. Il porte sur le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS). Il inclut 9 équipes dans 6 pays. Pour ce projet, je suis allée chercher deux PME que je connaissais, car elles avaient développé des kits diagnostiques pour un autre modèle de MAI. Dans le cadre de ce projet, la société israélienne Pronto va développer un nouveau kit diagnostique pour le TRAPS. Vienna Lab sera, de son côté, chargée de tout ce qui concerne les signatures génétiques pour les formes de mauvais pronostics.

Registre et épidémiologie

Une entreprise est venue à notre rencontre pour travailler sur les registres et l'épidémiologie. Un premier projet, en cours, a pris la forme d'une communauté en ligne ; il permet des échanges de points de vue *via* des conférences téléphoniques. Un autre projet concerne une recherche épidémiogénétique sur l'une des MAI.

Conflits d'intérêts : aucun.

Quel peut être le rôle des structures de valorisation en termes de partenariats publics-privés pour les maladies rares ? Exemple de l'accord Inserm-Transfert/Eurobiomed

Michel Kaczorek¹, Céline Bouquet²

1. Eurobiomed, 13001 Marseille, France
2. Inserm-Transfert, 75013 Paris, France

Correspondance :

Michel Kaczorek, Eurobiomed c/CMCI, 2, rue Henri-Barbusse, 13001 Marseille, France.
Michel.kaczorek@eurobiomed.org

Disponible sur internet le :
19 mars 2010

What can be the role of the structures of valuation in terms of public-private partnerships for the rare diseases? Example of the agreement Inserm-Transfert/Eurobiomed

Intervention de Michel Kaczorek

Je me mets toujours à la place du patient – alors que je suis en bonne santé. Les réflexions que nous pouvons avoir ensemble sont importantes, mais nous devons agir vite. Nous cherchons tous scientifiquement de nouvelles pistes ; nous cherchons des moyens financiers ; nous cherchons à créer des sociétés. Nous pourrions penser que les entreprises ne vont pas être intéressées par nos projets, car nous n'avons pas de molécules et les marchés sont restreints. Aujourd'hui j'ai entendu beaucoup de propos très intéressants, notamment en termes de valorisation. À cet égard, force est de constater que la valorisation des avancées scientifiques dans les maladies rares est bien différente de la valorisation de molécules dans le domaine classique.

En mai 2009, Inserm-Transfert et Eurobiomed ont signé un partenariat pour favoriser le développement d'une industrie capable de valoriser des projets, dont les résultats sont trop souvent condamnés à dormir dans les tiroirs. Dans un premier

temps, ce partenariat vise à valoriser les actifs de l'Inserm et à créer de l'activité économique. Pour accélérer notre action, nous avons invité l'Inserm à venir nous présenter des brevets sélectionnés qui pourraient éventuellement intéresser des industriels ; en outre nous avons convié des industriels, qui sont déjà impliqués dans le développement de molécules de traitement. Pour favoriser l'émergence de projets, il est important de montrer aux financiers et aux autres entreprises des exemples de réussite. En outre, il est nécessaire de professionnaliser les industriels et les chercheurs pour qu'ils prennent conscience des intérêts stratégiques qui pourraient satisfaire leurs partenaires financiers.

Le but de la démarche est de familiariser les porteurs de projets et les entrepreneurs aux relations avec les structures de transfert et de valorisation institutionnelles, et ainsi de créer une culture de la valorisation dans le domaine des maladies rares, qui présentent de vraies spécificités. Inserm-Transfert va, avec nous, participer à la mission de formation du pôle. Celle-ci

inclura un volet sur le fonctionnement d'un organisme de valorisation, un volet propriété intellectuelle, valorisation, transfert de technologie et gestion de contrats. La formation devra en outre mettre l'accent sur la spécificité des maladies rares et des maladies orphelines, notamment en termes de stratégie de développement d'entreprise.

Intervention de Céline Bouquet

Nous avons vu aujourd'hui qu'il est urgent de mettre en place des partenariats publics-privés dans le domaine des maladies rares au regard des moyens et des expertises à mobiliser. Pour illustrer ce qui pourrait être réalisé grâce à un partenariat comme celui entre Inserm-Transfert et Eurobiomed, je vais prendre l'exemple d'un projet en thérapie génique contre l'adrénoleucodystrophie qui est un projet actuellement accompagné par Inserm-Transfert.

Au-delà de son rôle d'office de transfert de technologies de l'Inserm pour lequel il intervient depuis la détection des innovations au sein des laboratoires jusqu'à la négociation de partenariats et de licences ou la création de start-up en passant la stratégie de propriété intellectuelle, Inserm-Transfert coordonne en effet certains projets innovants et aide à leur maturation en ayant recours à des fonds propres ou extérieurs.

L'adrénoleucodystrophie est une maladie rare ayant une prévalence de 1/20 000. Dans sa forme la plus sévère, elle affecte des enfants chez lesquels une neurodégénérescence rapide conduit à un décès en quelques années. Le seul traitement existant actuellement pour cette maladie est une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Celle-ci est limitée par un manque de donneurs compatibles, et par un risque de mortalité élevé associé à ce type de greffe. D'où l'idée du Pr Patrick Aubourg et du Dr. Nathalie Cartier, qui travaillent dans un laboratoire de l'Inserm, de développer une stratégie consistant à prendre les cellules souches hématopoïétiques du patient, à les corriger *ex vivo* par transfert de gènes *via* un vecteur de thérapie génique, et à les réimplanter dans le même patient. Ce projet constitue un succès scientifique et thérapeutique : les patients traités depuis 2006 vont aujourd'hui très bien.

Je vais maintenant vous expliquer comment nous avons accompagné ce projet jusqu'à maturité, comment un partenariat a pu être établi, en caractérisant tout d'abord les spécificités liées aux thérapies géniques des maladies rares. Ce projet a évolué selon les différentes phases de développement d'un médicament classique (de l'identification de la cible jusqu'aux phases cliniques et à la mise sur le marché). La différence majeure est que dans le développement d'un médicament de thérapie génique, la phase critique dure beaucoup plus longtemps. Au cours de cette phase critique, il est très difficile de trouver des partenaires industriels pour investir dans le projet : le risque du projet reste élevé, il se positionne dans un marché étroit (peu de patients), et est d'un coût relativement impor-

tant (600 000 euros par patients pour le médicament durant les phases I et II). Par ailleurs, la thérapie génique présentait jusqu'à maintenant un historique difficile décourageant des investisseurs très peu nombreux. En outre, il implique généralement des partenaires multiples. Dans ce contexte, les offices de transfert de technologie, notamment Inserm-Transfert, peuvent et doivent jouer un rôle d'accompagnement, en aidant le projet à traverser cette « vallée de la mort » plus large et plus profonde pour des projets de thérapie génique sur les maladies rares que pour des développements thérapeutiques classiques. Voyons ensemble les différents partenaires impliqués dans le projet : ce sont d'abord des médecins et des scientifiques. Les patients sont bien sûr au cœur du projet, et les associations de patients jouent un rôle essentiel notamment dans le financement complémentaire d'un projet lorsque celui-ci rentre en phase clinique I/II. Les acteurs intervenant par la suite sont des industriels qui contribuent à la mise en place d'un savoir-faire pour la production des lots cliniques, des consultants spécialisés, mais aussi les autorités réglementaires. Ce sont ainsi des compétences scientifiques, médicales, industrielles, réglementaires, légales, en gestion de propriété intellectuelle et en gestion de projet qui doivent être rassemblées. Ces compétences sont présentes au sein d'un office de transfert de technologie tel qu'Inserm-Transfert qui est donc capable d'aider à mobiliser l'ensemble des partenaires nécessaires autour du projet.

Quel a été concrètement le rôle d'Inserm-Transfert ? Son action visait à assembler des briques pour construire un pont nécessaire au franchissement de la phase de risque. Dans un premier temps, les fondements de la participation des associations de patients ont été définis dans un cadre contractuel – portant notamment sur la gestion de la propriété intellectuelle. Puis, le département de Transfert de technologie a négocié les contrats mis en place avec les différents partenaires industriels ; il a été aidé par les autres départements d'Inserm-Transfert : le département des Affaires juridiques a mis en place pas moins de 18 contrats pour créer un réseau de partenaires capables de soutenir un tel projet ; le département de la Propriété intellectuelle a donné des conseils sur la mise en place de brevets ou encore sur le statut de médicament orphelin. Enfin, Inserm-Transfert a dédié un *project manager* pour accompagner le médecin-chercheur et être l'interface entre ces différents partenaires. Son rôle est de recueillir et de comprendre les besoins de chacun pour les traduire et coordonner les différentes phases du projet. Cet accompagnement du projet a donc permis de chercher et rassembler les briques nécessaires pour faire avancer le projet de façon stable et efficace pour dépasser la phase délicate et faciliter la mise en œuvre de développements industriels.

En conclusion, nous avons vu ensemble que les projets menés dans le domaine des maladies rares sont complexes, longs et difficiles à financer. Les associations de patients jouent un rôle

central dans le développement de ces projets, et on assiste souvent à la mise en place d'un modèle en deux phases : une première phase de risque, dont le passage s'effectue souvent grâce à l'intervention financière de partenaires comme les associations de patients ; et une deuxième phase, au cours de laquelle le projet, plus mature et moins risqué, devient attractif pour un partenaire industriel.

L'accompagnement de ces projets lors de la phase de maturation nécessite des compétences très particulières, réunies au sein d'Inserm-Transfert. J'ai aujourd'hui présenté un seul exemple, mais de très nombreuses équipes de l'Inserm travaillent sur les maladies rares. Nous espérons que le récent partenariat conclu entre Eurobiomed et Inserm-Transfert nous permettra de porter un maximum de projets de la recherche fondamentale à la phase de développement industriel pour que des produits soient mis sur le marché et soient disponibles pour les patients.

Échanges avec la salle

De la salle

On adhère à ce type d'initiative, car on voit bien ses avantages. Un point me semble crucial, en particulier dans le cadre des pathologies rares. Bien souvent, les laboratoires académiques,

dont l'Inserm, sont amenés à faire des découvertes financées dans le cadre de consortium. Cela induit souvent des copropriétés assez vastes, qui sont particulièrement problématiques dans le cadre des pathologies rares. Comment mieux prendre en compte ce type de difficulté ?

Céline BOUQUET

Nous sommes confrontés à ce problème pour tout brevet. Un certain nombre d'opérations sont en cours de mise en place, notamment au sein Inserm-Transfert, pour simplifier le paysage des partenaires en proposant à un industriel d'accéder à un interlocuteur unique.

De la salle

Vous avez indiqué un coût de 600 000 euros par patient. Comment ce prix est-il justifié ?

Céline BOUQUET

Ce prix correspond à celui du coût de production du vecteur viral utilisé. Ce produit thérapeutique est en effet extrêmement compliqué à fabriquer. En outre, de nombreux tests de biosécurité doivent être réalisés pour qu'il puisse être utilisé.

Conflits d'intérêts : aucun.

Les maladies rares : une priorité du pôle Eurobiomed

Jacquie Berthe^{1,2}

1. Pôle Eurobiomed, 13001 Marseille, France
2. Centre de R&D sanofi-aventis, 34184 Montpellier cedex 4, France

Correspondance :

Jacquie Berthe, Centre de R&D sanofi-aventis à Montpellier, 371, rue du Professeur-Joseph-Blayac, 34184 Montpellier cedex 4, France.
Jacquie.Berthe@sanofi-aventis.com

Disponible sur internet le :
16 mars 2010

Rare diseases: A priority for Eurobiomed

Je suis très content de l'accord conclu entre Eurobiomed et Inserm-Transfert présenté précédemment. Notre pôle de compétitivité est le seul à disposer d'un tel partenariat. Pour l'heure, il ne concerne que les maladies rares ; j'espère qu'il s'étendra à d'autres domaines.

La France compte 71 pôles de compétitivité, dont 8 pôles de Santé. Parmi ces derniers, deux sont mondiaux (Île-de-France et Rhône-Alpes) et un est bi-régional (Eurobiomed, qui regroupe Languedoc-Roussillon et PACA, 5 agglomérations).

Les 5 axes du pôle Eurobiomed sont :

- maladies infectieuses, tropicales et émergentes ;
- maladies rares et orphelines ;
- dispositifs médicaux, biomarqueurs et diagnostic ;
- immunologie et applications thérapeutiques ;
- soins et accompagnement du vieillissement, des pathologies neurologiques et du handicap.

Ce pôle est le seul à être doté de l'axe « maladies rares et orphelines ». Les thématiques des autres pôles de Santé sont :

- Lille : nutrition, santé, longévité ;
- Lyon : maladies infectieuses ;
- Toulouse : cancer ;
- Bordeaux : aliments et santé ;
- Nantes / Angers : biothérapies ;

- Strasbourg : génomique ;
- Paris : Medicen.

Au sein du pôle Eurobiomed, sont regroupés des acteurs issus de l'industrie, de la recherche publique et de la formation. Pour ce qui concerne les maladies rares, il convient d'ajouter les associations de patients, qui sont très bien organisées dans ce domaine. Cette manière de fonctionner pourrait sans doute être appliquée à d'autres pathologies, car la réunion de ces quatre ensembles de partenaires permet vraiment de faire avancer la recherche.

Le pôle Eurobiomed a été labellisé en mars 2006 ; il comptait alors 77 membres (dont 48 industriels). Un an plus tard, ils étaient 113 (dont 90 industriels). Parmi les 159 membres à la fin de l'année 2008 figuraient 111 industriels. Notre objectif pour 2011-2012 est de réunir 225 membres, dont 140 industriels. La gouvernance du pôle Eurobiomed est relativement classique, puisqu'elle se compose d'une assemblée générale d'association loi 1901, d'un Conseil d'Administration et d'un Bureau (7 bénévoles). Au sein de ce dernier figurent un Conseil Stratégique de Projets, avec une réunion mensuelle de ses 14 bénévoles, des groupes de travail et une équipe opérationnelle de 6 permanents.

L'ANR, l'OSEO, l'Innovation Stratégie Industrielle (ISI) et le Fonds unique interministériel (FUI) sont les principaux acteurs nationaux du soutien à la R&D. Depuis mars 2006, 201 projets

ont été évalués par Eurobiomed, dont 163 ont été labellisés. 42 projets ont été financés depuis la création du pôle, dont 12 projets FUI, 16 projets ANR, 4 projets OSEO, 1 projet FP7 et 1 projet IMI.

Parmi les projets FUI figurent trois projets sur les maladies rares.

CellArthrix

Il s'agit d'un traitement de l'arthrite rhumatoïde juvénile, associé à des cellules autologues. La société TxCell, implantée à Sofia Antipolis, a mis au point une technologie permettant d'isoler des lymphocytes TR1 et de les cloner. Ils sont ensuite utilisés au niveau thérapeutique. Ce projet réunit en outre la société TcLand Expression (spécialisée dans l'immuno-monitoring et la recherche de biomarqueurs non invasifs permettant la mise en place d'une médecine personnalisée), l'Inserm U844 à Montpellier (laboratoire de recherche académique sur l'immunorhumatologie et les biothérapies) et le service de rhumatologie du CHU de Montpellier (centre clinique de référence mondiale). Un projet FUI doit répondre à des conditions précises (deux industriels, un partenariat public-privé et un cofinancement régional à hauteur de 30 %). Dans le cadre du projet CellArthrix, TxCell réalise le clonage et la thérapie avec les cellules lymphocytaires. L'Institut Régional de Biothérapie (IRB) à Montpellier, spécialisé dans les cellules souches, s'attache à isoler les déterminants antigéniques qui seront utilisés pour la pathologie. De son côté, le CHU de Montpellier a été chargé de la conduite des essais cliniques. Cinquante enfants sont concernés par un essai clinique en cours ; les inclusions ont débuté il y a un an.

Medul

Ce projet de traitement de la lésion médullaire aigue réunit deux sociétés marseillaises (Pharmaxon et Vect-Horus), l'Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (Marseille) et l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (Montpellier). Pharmaxon dispose de molécules principes actifs favorisant la repousse neuronale au niveau médullaire. De son côté, Vect-Horus a des peptides permettant la vectorisation pour traverser la barrière hémato-méningée.

Syn2001

Pour ce traitement du glioblastome (cancer rare), qui réunit notamment CLL Pharma (Nice) et le Groupe Novasep (Le Mans), le Taxol – relevant du domaine public – est vectorisé pour qu'il franchisse la barrière encéphalique, et attaque ainsi le glioblastome au niveau cérébral. CLL Pharma maîtrise la technologie de vectorisation. Novasep est le 1^{er} fabricant mondial de Taxol. Le CHU Timone (AP-HM), l'Inserm, l'université de la Méditerranée (Marseille) et l'hôpital de la Salpêtrière (Paris) réalisent les essais cliniques. Dans ce projet figure, en outre, le CNRS FRE2737.

Conclusion

Outre ces trois exemples, nous menons un projet sur la maladie de Huntington, qui devrait être déposé lors du FUI de fin novembre. Nous sommes très contents d'avoir la thématique des maladies rares et orphelines. Je suis également très heureux de voir que les associations, les industriels, les autorités et les chercheurs se rencontrent et discutent ensemble aujourd'hui. C'est en travaillant ensemble que nous mettrons sur le marché de nouveaux produits. Les maladies rares ne sont pas des maladies comparables à l'hypercholestérolémie, à l'hypertension, au diabète, etc. Nous avons besoin d'innover ; nous devons donc nouer des partenariats avec la recherche, les associations et les autorités de santé.

Dans le domaine des maladies rares, les besoins médicaux sont bien réels. Notre but est de mettre sur le marché les médicaments dont les patients ont besoin. Pour les petites ou moyennes entreprises, il est beaucoup plus facile de développer un produit maladies rares qu'un grand produit. Une petite entreprise peut mener un projet maladies rares jusqu'au bout, et même en assurer la commercialisation, car il n'est pas nécessaire de disposer de forces de vente importantes. Le pôle Eurobiomed constitue un environnement favorable au développement des TPE et des PME. Enfin, il convient de préciser qu'Eurobiomed bénéficie du soutien financier de nombreux partenaires (Conseils Régionaux, Conseils Généraux, agglomérations, DRIRE, CCI de Marseille, etc.).

Conflits d'intérêts : Jacquie BERTHE est salariée des laboratoires sanofi-aventis.

Spécificités et gestion de la communication et de la commercialisation des produits s'adressant à des maladies rares

Virginie Gressin

Actelion Pharmaceuticals France, 75001 Paris, France

Correspondance :

Virginie Gressin, Actelion Pharmaceuticals France, 21, boulevard de la Madeleine,
75001 Paris, France.
virginie.gressin@actelion.com

Disponible sur internet le :
12 mars 2010

Specificities and management of communication and marketing of products for rare diseases

Maladies « communes » versus maladies orphelines

Les maladies « communes » (ex : HTA, diabète...) sont des pathologies bien connues affectant de larges groupes de patients. Pour ces maladies, les possibilités thérapeutiques alternatives sont nombreuses. Dans ce domaine, souvent compétitif et très souvent « générique », la communication « produit » (différenciation) est importante.

À l'inverse, les maladies orphelines (ex : HTAP, maladies lysosomales...) sont mal connues et touchent un nombre limité de patients. Les possibilités thérapeutiques sont peu nombreuses, voire inexistantes. La communication « produit » entre dans un contexte global, et n'apparaît qu'à un stade tardif.

Dans le contexte des maladies orphelines, plusieurs problèmes sont fréquemment rencontrés (pauvreté des données épidémiologiques, absence de réseaux de soins, cliniciens et patients très souvent isolés, modalités de diagnostic et de traitement mal établies/connues). Toutefois il est appréciable de constater que ce domaine évolue vers une approche de type *evidence-based medicine* et que des recommandations internationales ont été publiées. En outre, le COMP a été mis en place et le PNMR et Orphanet interviennent dans ce domaine.

Avant d'aborder la question de la communication « produit », il convient de bien appréhender le contexte global des maladies

rares. Les études cliniques, l'épidémiologie et les Plans de gestion des risques (PGR) entrent souvent dans le cadre de la compréhension de ces pathologies. Par ailleurs, il est très important de prendre en compte le vécu du patient, le niveau de formation des médecins, et l'existence de réseaux et de parcours de soins.

La connaissance de la maladie constitue une étape prioritaire, qui concerne à la fois la maladie, les patients et les médecins.

La maladie

Concernant la maladie, l'épidémiologie est essentielle, et passe par des registres, des programmes de dépistage, le PNMR et des partenariats public-privé.

Dans l'HTAP, nous avons mené quatre études épidémiologiques, dont deux registres (HTAP de l'adulte et HTAP de l'enfant) et deux programmes de dépistage de l'HTAP (sclérodémie systémique, infection par le VIH).

Ces études épidémiologiques ont été source de nombreux enseignements scientifiques en termes de prévalence, d'incidence, de causes de mortalité, de facteurs pronostiques et survie, de description des populations, de retard diagnostique, et de dépistage. À propos de ce dernier, il a été démontré qu'une approche proactive du dépistage permettait un diagnostic d'HTAP à un stade plus précoce.

Les résultats de ces quatre études ont été intégrés dans les nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'hypertension pulmonaire qui ont été publiées en septembre 2009. Un autre élément important résultant de ces études est qu'elles ont permis de fédérer les cliniciens autour d'un projet commun, reposant sur une approche multidisciplinaire et contribuant ainsi à la création de réseaux.

Les patients

Dans l'HTAP, il est important de bien comprendre le vécu des patients par rapport à leur maladie (ex : errance diagnostique, souffrance et isolement, impact familial, social et professionnel). Dès le début, nous avons commandé une enquête IPSOS, à l'issue de laquelle nous avons décidé de réaliser un film (intitulé « Cap vers l'Espoir »), constitué d'interviews de médecins et de patients. Ce film a permis aux patients d'expliquer leur maladie à leurs proches ; il a, en outre, aidé à sensibiliser les médecins au vécu de la maladie par les patients.

L'aide aux patients que nous avons pu apporter a permis aux Associations de mener les actions suivantes :

- produire des outils de communication (sites Internet, journaux, stands) pour diffuser les informations utiles et soutenir les malades et leur famille ;
- se former aux techniques de communication (prise de parole en public, rédaction de supports média) ;
- organiser des manifestations (assemblée générale, événements sportifs) ;
- initier des bourses de recherche ;
- développer l'éducation thérapeutique ;
- mieux se faire connaître auprès des médecins.

Toutes ces aides sont octroyées conformément au Code des bonnes pratiques de l'EFPIA.

Les médecins

L'étape de formation / information est cruciale. Elle implique de sensibiliser / former au diagnostic, de diagnostiquer plus tôt et référer vers les centres de référence ou les centres de compétence, et de créer des réseaux (PNMR). La formation est essentielle, car les maladies rares sont mal connues, nombreuses et non identifiées (signes non spécifiques). L'analyse du 1^{er} PNMR montre que la liste des centres de référence est mal connue des professionnels de santé et des malades. En général, la prise en charge des maladies orphelines représente une partie minime de l'activité des cliniciens en milieu hospitalier ; en outre, ils manquent souvent de temps pour se former.

L'aide à apporter, qui doit s'appuyer sur un état des lieux précis, est multimodale. Nous organisons des *symposia* annuels – en 2009, ont eu lieu la 7^e édition de la Journée française de l'HTAP et la 4^e édition de la Journée française de la sclérodémie systémique, qui réunissent plus de 400 participants à chaque session. Cette formation se décline au niveau régional, à travers des réunions auxquelles participent des experts nationaux ou

régionaux. Les actions peuvent être menées en partenariat avec des sociétés savantes pour la mise en œuvre (Collège national des cardiologues, Société de pneumologie de langue française) ou le contenu (diaporama sur l'échographie cardiaque de l'HTAP labellisé « FMC » par la Société française de cardiologie). Des éléments classiques [ex : brochures, documents, publications, sites Internet (*dyspnee-info*, *sclerolink*)] aident également à la formation.

Conclusion

La communication concernant les produits s'adressant à des maladies rares comporte plusieurs volets et étapes préalables. Les études cliniques doivent être aussi rigoureuses que possible, en appliquant notamment le principe de l'*evidence-based medicine*.

L'épidémiologie et la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie constituent des éléments importants. La rigueur scientifique est indispensable, et doit notamment s'appliquer à la méthodologie. Le partenariat public-privé présente un réel intérêt, en particulier en termes d'apport d'expertise (méthodologique, scientifique, logistique) et de moyens (financiers, techniques, humains).

La communication concernant les produits s'adressant à des maladies rares doit être en adéquation avec le 2^e PNMR. Un travail approfondi doit être mené pour comprendre le vécu et les attentes des patients, d'une part, et pour sensibiliser et former les médecins, d'autre part. À l'issue de ces différentes étapes, on peut véritablement commencer à parler du médicament.

Échanges avec la salle

Olivier BLIN

Comment conciliez-vous le panorama que vous venez de nous présenter avec les exigences de la Commission de publication ?

Virginie GRESSIN

Tous les programmes sont élaborés par des comités scientifiques, par le biais des centres de référence et des centres de compétence. La grande majorité de la communication est très en amont, et porte uniquement sur la pathologie. La communication se fait donc par le « canal » médical. La communication « produit » passe par les délégués hospitaliers, en respectant le contexte réglementaire. Une grande partie de la communication se fait uniquement du médical aux médecins.

Patrick Dupuy

Pourriez-vous nous parler davantage des bonnes pratiques de l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) ?

Margot McElligot (Actelion)

Le Code EFPIA de bonnes pratiques est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2008. Actelion a décidé de l'appliquer immédiate-

ment auprès des associations de patients avec lesquelles nous travaillons. Cette charte donne un cadre d'exercice des soutiens. Nous l'appliquons rigoureusement, et en avons fait part aux associations de patients pour qu'elles disposent d'un même niveau d'information. En vertu de ce code, nous ne devons pas influencer la communication des associations, ni leur demander l'exclusivité sur des projets. Cette charte très détaillée permet ainsi d'exercer notre soutien dans un cadre très précis et très réglementaire.

Gilles ROCHE

La démarche que vous venez de nous présenter n'est pas très différente de celle mise en œuvre pour commercialiser un médicament classique. Quelles sont donc les spécificités de votre démarche ? Par exemple, en termes de forces de vente y a-t-il des différences par rapport aux pathologies courantes ?

Virginie GRESSIN

Pour tout ce qui concerne la connaissance des maladies orphelines, nous partons de plus loin. Souvent, il n'existe pas de description de l'histoire naturelle de ces pathologies. Cela est problématique, notamment lors du dépôt de dossiers d'AMM.

Le travail en amont à réaliser est donc plus important et plus sophistiqué.

S'agissant des forces de vente, nous sommes souvent dans un contexte purement hospitalier, car les prescripteurs habilités sont uniquement hospitaliers, et relèvent de disciplines très clairement identifiées. De plus, dans le contexte du PNMR, le nombre de personnes habilitées à prescrire est limité. Les forces de vente sont donc plus réduites ; en outre, elles doivent disposer de réelles compétences scientifiques et maîtriser le discours médical.

Gilles ROCHE

Comme la communauté scientifique connaissant la maladie est extrêmement réduite, on peut penser que l'effort de promotion n'est pas nécessairement important.

Virginie GRESSIN

Pour certaines pathologies, il existe plusieurs médicaments de classes différentes, qui peuvent être complémentaires.

Conflits d'intérêts : Virginie GRESSIN est employée du laboratoire Actelion Pharmaceuticals France en tant que directeur médical.

Tests diagnostiques dans les maladies rares : outils existants (exemples) et attentes

Marc Delpech

Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, Inserm, hôpital Cochin, 75014
Paris, France

Correspondance :

Marc Delpech, Inserm, hôpital Cochin, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris,
France.
marc.delpech@inserm.fr

Disponible sur internet le :
10 mars 2010

Diagnostic tests in rare diseases: Existing tools (exam- ples) and expectations

Les caractéristiques des maladies rares font que leur diagnostic biologique est très atypique. En général, le diagnostic génétique n'intervient que lorsque toutes les autres technologies n'ont pas apporté de réponse. L'enjeu d'un tel diagnostic est parfois considérable car il peut, par exemple, conduire une femme à prendre la décision d'avoir recours à une interruption médicale de grossesse.

Pour chaque maladie, un gène différent est en cause ; la stratégie à suivre doit donc être adaptée. Pour un même gène et une même maladie, la stratégie mise en œuvre est redéfinie à chaque étape. Le coût du personnel constitue plus de 90 % du coût des examens, car ceux-ci nécessitent un travail intellectuel et manuel considérable. Dans certaines circonstances, le coût peut être exorbitant. Dans la période actuelle, il est extrêmement difficile d'obtenir le recrutement de techniciens, alors que les besoins en personnel sont réels.

Outils existants

Une technologie a été développée en génétique moléculaire en 1975. Un premier diagnostic de thalassémie par cette technique a été fait en 1976 à San Francisco. Il a fallu attendre 1984 pour que le diagnostic soit utilisé pour quelques maladies héréditaires, car à cette époque, les gènes connus étaient peu

nombreux. Aujourd'hui, le conseil génétique constitue l'activité principale ; il permet notamment, au sein de familles où sévit une maladie rare, de déterminer les personnes à risque. Lorsque les deux parents sont à risque pour une maladie récessive, ou l'un des deux est à risque pour une maladie dominante, un diagnostic prénatal peut être réalisé, si le couple le souhaite, pour savoir si l'enfant est atteint ou non. Dans d'autres circonstances, l'intérêt du diagnostic de la maladie est réel lorsqu'un diagnostic clinique est extrêmement difficile (ex : diagnostic de fièvre, alors qu'il s'agit d'une maladie rare).

À la fin des années 1980, le *Southern blot* était la seule technique utilisable, et très peu d'équipes la maîtrisaient. Les laboratoires qui réalisaient ce genre de diagnostic étaient sous la responsabilité d'hospitalo-universitaires, qui dirigeaient à la fois un laboratoire de diagnostic et une unité Inserm ou CNRS. Cette technologie était alors beaucoup plus du domaine de la recherche que du domaine du diagnostic. À cette époque, la mutation était rarement mise en évidence ; on faisait du diagnostic indirect, avec un risque de recombinaison entre le marqueur et le défaut génétique. Le diagnostic était le plus souvent probabiliste, et manquait donc de fiabilité.

La PCR (amplification en chaîne par polymérase, PCR en anglais), décrite en 1985 et utilisable à partir de 1987, a rendu la technologie accessible à tous les laboratoires. Progressivement, au cours des années 1990, la PCR, les techniques de

criblage (DGGE, SSCP...) et le séquençage ont permis de caractériser les mutations faux sens. À cette époque, le séquençage n'était pas une technique simple à utiliser, car les technologies n'étaient pas totalement au point. La situation a profondément évolué lorsque *Applied Biosystems* a sorti des marqueurs fluorescents plus performants, qui ont permis de fiabiliser le séquençage. Il était dès lors possible de lire une séquence de 700 paires de bases avec fiabilité.

Progressivement, les laboratoires qui utilisaient des techniques indirectes ont pu mettre en évidence la mutation elle-même. Le problème majeur est alors de savoir si une variation de séquence est une mutation, expliquant la maladie, ou un polymorphisme neutre. Aujourd'hui, nous ne possédons aucune technique permettant d'affirmer que la variation de séquence observée est celle qui est bien responsable de la maladie. Seule une série d'arguments permet de trancher, sans certitude totale.

Pour la très grande majorité des maladies, le nombre et la nature des mutations sont multiples. L'exemple de la mucoviscidose montre qu'en dehors de la délétion d'une phénylalanine en position 508 retrouvée dans environ 70 % des chromosomes mutés, il existe plus de 1000 mutations possibles. Quand un tel cas de figure se présente, une stratégie de diagnostic complexe doit être définie. Lorsqu'on n'observe pas de mutation en position 508, on est généralement obligé d'analyser l'ensemble du gène.

Dans la plupart des maladies, il n'y a même pas de mutation prédominante. Chaque malade constitue donc un cas d'espèce. En pratique, la stratégie du diagnostic est spécifique à chaque maladie. Cela nécessite des connaissances sur la maladie elle-même, bien que la technologie soit extrêmement simple, puisqu'elle repose sur l'hybridation entre le A et le T, et le G et le C. Un diagnostic ne peut être réalisé que par un spécialiste connaissant toute la pathologie moléculaire, la palette des mutations possibles, leur fréquence relative ; il peut ainsi mettre en place une première stratégie, qui peut évoluer par la suite. Nous sommes en train de rédiger des arbres décisionnels permettant de savoir, pour chaque pathologie, comment s'orienter en fonction du résultat obtenu.

La technologie est extrêmement évolutive. Les techniques que j'ai utilisées pour réaliser mon premier diagnostic prénatal d'hémophilie en 1985 ne sont plus du tout employées aujourd'hui. Entre-temps, nous avons connu deux sauts technologiques ; j'espère, d'ici cinq ans, ne plus utiliser aucune des techniques que j'utilise aujourd'hui. Parallèlement à ces évolutions technologiques, on observe une baisse des crédits. Cela explique pourquoi les stratégies de diagnostic ne sont pas toujours identiques d'un laboratoire à l'autre. Cette hétérogénéité a bien évidemment une influence sur la qualité des résultats. Dans l'immense majorité des cas, la mutation est de type faux sens (remplacement d'un acide aminé par un autre, résultant du remplacement d'une base par une autre).

En France, le diagnostic est plutôt bien organisé : des laboratoires de premier niveau recherchent les principales mutations ; si celles-ci restent introuvables, il est fait appel à des laboratoires de deuxième niveau qui sont organisés en réseaux et qui utilisent le criblage ou le séquençage. La première technique, qui permet de mettre en évidence les variations de séquence, est utilisée pour les pathologies les plus fréquentes (ex : mucoviscidose). Pour les maladies beaucoup plus rares, on procède au séquençage de toutes les parties codantes. Il n'y a donc pas de stratégie unique. La stratégie mise en œuvre est basée sur la connaissance de la palette des mutations. En hémophilie, dans 45 % des cas, on observe une inversion portant sur plus de la moitié du gène. Lorsqu'on ne trouve pas d'inversion, il y a à peu près autant d'hémophilies que d'hémophiles ; il faut donc séquencer les 9000 bases de l'ADN complémentaire du messager du facteur 8. Comme il y a très peu de demandes, on séquence directement, sans criblage préalable.

En dehors des variations de séquences, il existe de nombreux autres types de mutation, et on en découvre sans arrêt. En 2006, on a ainsi découvert de nouveaux mécanismes dus à la variabilité de notre génome ; il est apparu que des séquences d'ADN nous faisaient défaut à de nombreux endroits et qu'à d'autres il y avait au contraire des duplications de séquence, cette situation étant la plus fréquente. Cette découverte a constitué une très grande surprise. Dans beaucoup de cas, on ne trouve rien, car certaines mutations nous sont encore inconnues.

Pour chaque type de pathologie, il faut avoir recours à une approche spécifique. Il existe des niches (par exemple la technique de l'ADN peigné) qui sont généralement visées par les petites sociétés qui se lancent dans le diagnostic.

Pour une même maladie, plusieurs gènes peuvent être impliqués. La rétinite pigmentaire constitue un exemple caricatural, car plus de 100 gènes différents peuvent être impliqués. Ce cas est inextricable, car on ne peut pas aujourd'hui séquencer 100 gènes. De plus, il arrive souvent qu'on ne connaisse même pas les gènes impliqués. Dans la pratique, on s'intéresse le plus souvent au gène impliqué le plus fréquemment. Très souvent, les familles se retrouvent sans diagnostic, car la technologie actuelle ne permet pas d'aller plus loin.

Il existe également une hétérogénéité phénotypique. Pour une même mutation, il peut ainsi y avoir des symptômes très différents. Dans ce domaine, l'hémoglobine constitue un exemple classique. L'exemple typique de maladie héréditaire est la drépanocytose, liée à la mutation unique d'un acide aminé. La gravité de cette maladie sera très différente selon que l'on est un Bantou, un Sénégalais, un Indien, etc. Cela s'explique par le fait que la protéine ou la cellule impliquée est dans un équilibre d'interactions avec toute une série d'autres gènes ou cellules.

À cet égard, l'exemple de la mucoviscidose me paraît extraordinaire. Pour 70 % des mutations, il s'agit d'une délétion

d'une phénylalanine en position 508. Quand on est homozygote, cette maladie est d'une extrême gravité. Après des épreuves sportives de haut niveau, un champion observait que son maillot, une fois séché, était couvert de sel. Un médecin a alors pensé qu'il pourrait s'agir d'une mucoviscidose résultant d'une mutation à effet léger (le gène impliqué dans la mucoviscidose code un canal chlore). Il a donc fait rechercher une mutation, il s'agissait d'une délétion homozygote d'une phénylalanine en position 508. Le sportif se porte parfaitement bien, alors que les personnes dans son cas sont généralement décédées avant son âge. Un problème éthique corollaire est que les assureurs réclament une surprime. Des gènes modificateurs font que la mutation ne s'est pas exprimée chez ce sportif, alors que toutes les autres personnes en meurent. Ce cas constitue à la fois un espoir pour la recherche et une catastrophe pour le diagnostic, car parfois la connaissance de la mutation ne permet pas de prédire ce que sera l'état de santé de l'enfant quand on réalise un diagnostic prénatal.

Évolution des technologies

Aujourd'hui, on utilise des technologies manuelles. Un travail intellectuel doit être réalisé pour savoir ce qu'on va faire ; ensuite il faut avoir recours à de nombreux bras ; un second travail intellectuel doit être mené pour tirer, à partir des observations faites, les conclusions les plus fiables possibles. On peut espérer que l'avancée des technologies va nous aider. On pensait que les puces nous aideraient beaucoup, mais elles nous ont déçus. Des puces ont d'abord analysé mutation par mutation. Cette approche n'était pas idéale, car elle supposait de connaître à l'avance les mutations recherchées ; elle ne pouvait donc servir que pour du dépistage de masse hors maladie rare. Ensuite ont été développées des puces qui re-séquent l'ADN. La fiabilité de cette technique n'est pas suffisante, car le taux d'erreur est de l'ordre de 0,1 %. Aujourd'hui on considère que les puces présentent un intérêt réel pour la recherche des délétions et la CGH array (*Hybrida-*

tion Génomique Comparative), qui pourrait à terme remplacer le microscope et le caryotype pour rechercher les altérations complexes et importantes du génome.

Depuis le milieu des années 2000, une révolution se prépare dans le domaine du séquençage ; il s'agit de la *Next Generation Sequencing* (NGS). Le premier appareil, sorti en 2006, permettait de séquencer 20 millions de paires de base (et non plus 700). Quatre appareils actuellement utilisés dans le monde permettent de séquencer un minimum d'un milliard de paires de base d'un seul coup – notre génome en compte trois milliards. Une combinaison de l'utilisation des puces et de ce type de séquençage est en cours de développement. La puce capte les séquences que l'on souhaite déterminer ; ensuite elles sont passées dans le séquenceur. Cette technologie permet d'analyser environ 200 séquences chez une centaine de patients avec le séquenceur le moins performant ; elle n'est cependant pas sans défaut, car on est véritablement inondé de données. Ainsi le fichier de sortie d'un appareil comme le Solexa est de 1,5 Téra-octets ; il ne peut donc pas circuler par le réseau. À l'avenir, nous aurons donc besoin de faire appel à des bio-informaticiens pour tirer les enseignements de toutes les données collectées.

Échanges avec la salle

De la salle

La NGS permettra sans doute de trouver les fameux gènes modificateurs qu'on attend tellement.

Marc DELPECH

On l'espère. Ensuite il faudra les analyser avec cette technique, car le coût d'analyse serait beaucoup trop élevé avec les techniques actuelles. La NGS permettra d'avoir une vision beaucoup plus large des variations de séquences chez un même individu.

Conflits d'intérêts : aucun.

Problème des petites séries : présentation du sujet par un fabricant spécialisé dans les petites séries

Jean-Pascal Conduzorgues

CRID Pharma SAS, 34980 Saint-Gély-du-Fesc, France

Correspondance :

Jean-Pascal Conduzorgues, CRID PHARMA SAS, 17, parc des Vautes,
34980 Saint-Gély-du-Fesc, France.
queries@cridpharma.com

Disponible sur internet le :
19 mars 2010

Problem of small series: Introduction to the topic by a manufacturer specializing in small series

Les petites séries sont appliquées aux produits pour essais cliniques, aux Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et aux AMM des produits orphelins.

Contraintes techniques

Les contraintes techniques sont liées aux locaux. Pour fabriquer avec rigueur, il faut travailler par campagne et par produit ; en outre, il faudrait travailler dans des ateliers dédiés aux différentes formes pharmaceutiques. Pour nous assurer une palette d'activités suffisantes, nous sommes obligés de travailler dans des ateliers qui ne sont pas forcément dédiés à une forme pharmaceutique ; entre chaque fabrication, les ateliers doivent donc être nettoyés.

Pour les petites séries, le matériel est essentiellement manuel ou semi-automatique. Lorsqu'on travaille sur des produits consécutifs qui sont différents, il existe une potentialité de contaminations croisées du matériel et des locaux. C'est pourquoi nous avons choisi de travailler avec du matériel jetable et à usage unique, y compris pour l'habillement du personnel.

Pour le personnel, le travail est fastidieux car il est manuel. Sa formation est polyvalente, car il leur est demandé de travailler sur différentes technologies. Comme les manipulations sont

manuelles, la variabilité dans les procédés est grande. Ceux-ci, pour des raisons de taille de lot, sont difficilement validables, notamment en termes de reproductibilité des paramètres de fabrication. Cela implique d'augmenter les contrôles en cours de production (IPC).

Dans les petites séries, les produits sont souvent rares. Il faut donc réduire les risques d'erreurs au minimum. Une fois fabriqués, les produits font l'objet de contrôle pour s'assurer de leur conformité à leur carte d'identité d'origine, et pour identifier les risques éventuels de non-conformité. Dans certains cas, on essaie d'élargir les spécifications à $\pm 10\%$. Ce travail est réalisé en amont afin de ne pas se heurter à des non-conformités en fin de fabrication.

Contraintes économiques

La fabrication des petites séries ne permet pas de réduire les coûts de fonctionnement, liés d'une part à la documentation et la préparation des zones en amont de la fabrication, et d'autre part au contrôle, à la clôture documentaire et au nettoyage en aval. Le prix d'un médicament de petites séries est donc beaucoup plus élevé à l'unité qu'un médicament industriel. On pourrait aussi s'interroger sur le coût du matériel à usage unique. Lors d'un congrès organisé en 2008, la société Merial a présenté un tableau comparatif de l'évaluation économique

d'une solution traditionnelle et d'une solution à usage unique. On observe des variations à tous les postes, mais le coût total des deux solutions est sensiblement identique. L'utilisation du jetable n'a donc pas d'incidences économiques majeures dans la fabrication des médicaments de petites séries.

Une autre contrainte économique est liée au niveau de salaire des opérateurs qualifiés. En France, le nombre d'opérateurs de production qualifiés est clairement insuffisant. Enfin il convient de préciser que le coût de la qualité constitue une autre contrainte économique importante.

Aspects réglementaires

Pour chaque poste, une exigence en termes de pratiques de bonne fabrication (BPF) a été définie. Elles concernent la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et matériel, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, la fabrication et l'analyse en sous-traitance, les réclamations et les rappels de médicaments, et l'auto-inspection. La fabrication de petites séries ne permet en rien de s'exonérer d'un quelconque de ses chapitres. Le système qualité en place dans nos unités de production est donc aussi développé que dans une unité industrielle. Certaines BPF sont extrêmement compliquées à respecter lors de la fabrication de petites séries (ex : vérification du filtre stérilisant avant et après la production).

Une autre contrainte porte sur la libération des lots. Un travail de réflexion a été mené par l'EMA pour que le pharmacien responsable puisse accepter des dérogations sur ce qui s'est passé pendant la fabrication.

Nous rencontrons souvent des problèmes de communication et de relation avec les inspecteurs de l'Afssaps, car ils ne sont absolument pas familiarisés avec les petites séries. Pour des raisons d'encombrement et de charge de travail, nous n'avons pas de cellule dédiée à l'inspection de l'Afssaps.

Quelques exemples de cas

Il est inutile d'automatiser la fabrication d'un lot de 5000 gélules, car il faut deux jours pour nettoyer la machine qui aura fabriqué des médicaments en 30 minutes. Pour ce volume de production, nous optons pour un *process* de production manuelle.

Nous réalisons un contrôle de masse à chaque plaque (de 100 gélules).

Pour fabriquer un lot de 1000 flacons de produit thérapeutique annexe stérile, il faut trouver une installation BPF agréée par l'Afssaps pour un process de stérilisation terminale.

Pour un anticorps monoclonal destiné à une étude clinique, nous avons fabriqué un lot 50 tubes de 1 ml. L'application des exigences de la pharmacopée européenne pour le contrôle conduirait à prélever environ 40 tubes. Compte tenu de la rareté du produit, il n'est pas possible de réaliser un pré-lot.

En conclusion, il serait intéressant, de mon point de vue, que des réflexions soient menées sur l'adaptation du management de la qualité aux contraintes de fabrication de petites séries, sur la mutualisation des efforts d'audit entre différentes structures, et sur l'amélioration de la compréhension de la problématique de la fabrication des petites séries par l'inspection.

Échanges avec la salle

Michael LEBAIL, Gelscom

Je suis fabricant dans le domaine du dispositif médical. Ce que vous décrivez pour le médicament s'applique totalement aux dispositifs médicaux.

Ségolène AYME

Vous avez parlé de vos difficultés avec les inspecteurs de l'Afssaps. Savez-vous comment cela se passe dans les autres pays ? Sont-ils plus compréhensifs ? Des solutions innovantes ont-elles été trouvées ?

Jean-Pascal CONDUZORGUES

Nous travaillons avec d'autres sociétés implantées à l'étranger. En Europe, le niveau d'exigence est sensiblement identique. En France, nous sommes soumis à une double autorisation de l'Afssaps et de l'Afssa. Les discussions avec les inspecteurs de l'AFSSA sont très ouvertes, alors que les inspecteurs de l'Afssaps ne sont pas prêts à discuter. Certaines agences de nos voisins européens sont plus ouvertes, alors qu'elles utilisent le même référentiel qualité (BPF européennes).

Conflits d'intérêts : Jean-Pascal CONDUZORGUES est président de CRID PHARMA SAS.

Chimiothèques et biobanques : gestion et mise à disposition

Drugs libraries and biobanks: Management and availability

Cet atelier a permis de discuter de toutes les problématiques qui se posent pour les utilisateurs des chimiothèques et des biobanques. Après une heure de débat, s'est dessiné un vrai parallélisme entre ces deux infrastructures. En effet, toutes deux gèrent des collections, rencontrent des problèmes de standardisation et de qualité, et permettent d'avoir accès à des outils pour la recherche fondamentale et le criblage.

Un même parallélisme se retrouve dans leurs activités. Si la première étape diffère (synthèses et extractions pour les chimiothèques, et prélèvements et réceptions de ressources biologiques pour les biobanques), les étapes suivantes (préparation, constitution de collections, conservation, mise à disposition des outils) sont identiques. L'utilisation, voire la constitution spécifique de collections fait l'objet de négociations et de contrats. Les chimiothèques et les biobanques affichent donc une réelle ouverture vers la recherche fondamentale et la recherche appliquée.

Un parallélisme s'observe également dans l'organisation de ces infrastructures au niveau national. qui sont structurées en sur le plan académique en réseaux nationaux (Chimiothèque nationale et Réseau français des CRB) permettant une organisation fonctionnelle efficace par site mais avec des objectifs stratégiques communs, des sites web nationaux, des catalogues communs. En outre les chimiothèques et les biobanques académiques sont ouvertes vers l'Europe (EU-Openscreen, EuroBio-Bank, BBMRI). Ces actions européennes favorisent la concertation, constituent des portails uniques pour la recherche internationale, permettent d'harmoniser la qualité de développer les pratiques communes et, dans le cadre des maladies rares, d'atteindre des masses critiques suffisantes pour la réalisation des recherches.

Après la présentation des chimiothèques et des biobanques, le débat initié a porté sur les problématiques rencontrées par les utilisateurs potentiels de ces infrastructures et les pistes d'amélioration. Les échanges qui ont suivi ont permis de mettre en exergue certaines difficultés et de proposer des solutions d'amélioration.

Ainsi la visibilité des infrastructures et leurs offres de prestations de service (accès aux collections mais aussi possibilité de dépôt de collection, consultation des catalogues, expertise scientifique et technique et collaborations scientifiques) n'est pas suffisante. Les pistes d'amélioration proposées portent sur la mise en place d'une communication plus adaptée en direction des utilisateurs, l'amélioration des portails uniques et l'harmonisation des règles d'accès.

Un autre point de discussion portait sur la qualité des produits proposés. Si les infrastructures sont de plus en plus professionnelles, grâce à la mise en place d'une vraie démarche qualité, les échanges ont montré que l'utilisateur n'avait pas toujours connaissance de la qualité intrinsèque des produits utilisés, ni des critères qualité utilisés par les infrastructures. En outre, le problème de l'utilisation des collections anciennes, en particulier des ressources biologiques humaines, a été souligné car ces ressources qui sont très précieuses (d'autant plus dans les maladies rares) n'ont pas toutes été réalisées selon les standards actuels de préparation et conservation.

Les solutions proposées doivent prendre en compte le fait que la qualité des molécules chimiques et des ressources biologiques n'est pas forcément absolue, car elle dépend de l'utilisation faite du produit. Il est cependant utile d'améliorer la connaissance sur la qualité, par exemple, en affichant de façon systématique la pureté des substances (chimiothèques), ou en mettant à disposition les tests de biomarqueurs (ressources biologiques).

Par ailleurs, la question de la pérennité des collections a été discutée. Les chimiothèques et biobanques sont chargées de pérenniser les collections qu'elles gèrent, à travers la mise en œuvre d'une politique de conservation, de traçabilité et de surveillance. Les utilisateurs ont néanmoins souligné l'insuffisance de disponibilité de matériel mis à disposition (ex : stock souvent épuisé) ; en outre, ils s'interrogent sur le degré de confiance qu'ils peuvent avoir dans les techniques de conservation. La première piste d'amélioration proposée porte sur l'allocation de financements pérennes suffisants pour d'une part sécuriser le fonctionnement des infrastructures et, d'autre part, renouveler les stocks (ex : duplication, reconstitution, re-synthèse des molécules, etc.). Une forte demande des participants à la table ronde a porté également sur l'identification des chimiothèques et biobanques comme responsables de gestion des collections pour assurer une politique d'accès aux collections impartiale et reconnue

tenant compte des droits des différentes parties intéressées (chimiste à l'origine de la molécule, patient dont sont issus les ressources biologiques, chercheurs à l'initiative d'une collection, etc.) pour éviter les « réservations abusives » des collections et les mises à disposition « sous conditions ». La définition et l'application d'une charte commune édictant les conditions d'accès aux collections tenant compte des droits de tous les intervenants, et la mise en place de contrôle(s) des infrastructures amélioreraient la confiance des utilisateurs des collections et des parties prenantes et optimiseraient l'utilisation des collections disponibles.

En conclusion, on peut dire que les chimiothèques et les biobanques, qui présentent de nombreux parallélismes dans leurs missions de mise à disposition de collections pour la recherche, ont un rôle important à jouer dans le domaine des maladies rares. Les chimiothèques donnent accès à de très grandes quantités de molécules diverses. Leur criblage sur des cibles biologiques est un moyen d'ouvrir la voie à des solutions thérapeutiques et d'accélérer les recherches sur la compréhension du vivant. Le GIS « Maladies Rares » a d'ailleurs acquis et utilise pour ses recherches une copie de la Chimiothèque Nationale, ainsi que des chimiothèques privées comme la « Prestwick ». De leur côté, les biobanques peuvent, en travaillant en réseau thématique comme EuroBioBank, permettre la réunion de petites collections, pour aboutir à une masse critique qui facilite la conduite de recherches (fondamentales ou thérapeutiques). De plus, elles peuvent fédérer des actions d'associations de patients qui s'impliquent fortement dans la constitution des collections.

Toutefois, leur efficacité pourrait être améliorée, notamment grâce à une meilleure communication, permettant d'afficher leur professionnalisation dans la gestion des collections, une harmonisation de leurs modes de fonctionnement. En fin d'atelier, il a même été envisagé que les biobanques pourraient fournir les cibles pour des tests de criblages de molécules afin que des médicaments soient plus rapidement mis à la disposition des malades atteints par des maladies rares.

Conflits d'intérêts : aucun.

Jeanne-Hélène di Donato¹, Philippe Jauffret²

¹3C-R, 1, impasse des Pinsons, 31780 Castelnau, France
<http://www.3c-r.com/>

²UGCN UPS 3035 CNRS, ENSCM, 8, rue de l'École-Normale,
34296 Montpellier cedex 5, France
<http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/>

Correspondance : Jeanne-Hélène di Donato,
3C-R, 1, impasse des Pinsons, 31780 Castelnau, France.
jhdd@wanadoo.fr

Disponible sur internet le : 19 mars 2010

Comment gérer en même temps l'étroitesse des marchés, la politique des prix et les besoins des patients ?

How to manage at the same time the narrowness of markets, pricing policy and the need of the patients?

Tout d'abord, il est important de rappeler que médicament orphelin ne rime pas toujours avec prix exorbitant. Si le prix unitaire d'un médicament dépend largement du nombre de patients traités, il est également conditionné par d'autres facteurs, comme les coûts de recherche et de production.

De quoi les malades ont-ils besoin ? De cliniciens avertis, à même de poser un diagnostic de certitude et de mettre en place un traitement de fond (et un suivi approprié). Pour les entreprises du médicament, la satisfaction de ces besoins implique, d'une part, une R&D qui sache tirer partie des découvertes fondamentales faites par les équipes académiques et, d'autre part, la commercialisation des nouveaux traitements issus de cette recherche.

Pour calculer le prix unitaire d'un médicament, une entreprise rapporte la somme de tous les coûts inhérents au médicament aux ventes en unités prévues sur une période donnée (par exemple 10 ans). Ces coûts incluent la R&D, l'investissement dans l'outil de production, les coûts variables de production, les frais de commercialisation, les frais généraux, auxquels on ajoute les bénéfices attendus. En général, dans le cas des produits orphelins, le prix par patient et par an est élevé. Ceci peut susciter de l'incompréhension, des « fantasmes » sur les profits exorbitants de l'industrie pharmaceutique ; et donc un besoin de transparence, de pédagogie et de communication, notamment vis-à-vis des associations de patients et des autorités de santé, qui évoluent au fil des ans.

Les populations de patients traitées par les enzymes recombinantes de Genzyme sont 50 à 100 fois plus petites que celle d'autres médicaments orphelins, 1000 fois plus petites que celles de la moyenne des autres médicaments, et 10 000 fois plus petites que celles des médicaments les plus vendus. Ce facteur de 1 pour 10 000 se retrouve dans une certaine mesure dans le prix par patient.

En 2004, 14 millions d'Américains ont été traités avec de l'Inexium ; 8000 ont eu un traitement au Glivec, et 426 se sont vus prescrire du Zemaira. Ces chiffres illustrent clairement le principe de rareté.

* Co-animait également l'atelier : Jacques Monnet (association Incontinentia Pigmenti France, Alliance Maladies Rares et FMO).

tenant compte des droits des différentes parties intéressées (chimiste à l'origine de la molécule, patient dont sont issus les ressources biologiques, chercheurs à l'initiative d'une collection, etc.) pour éviter les « réservations abusives » des collections et les mises à disposition « sous conditions ». La définition et l'application d'une charte commune édictant les conditions d'accès aux collections tenant compte des droits de tous les intervenants, et la mise en place de contrôle(s) des infrastructures amélioreraient la confiance des utilisateurs des collections et des parties prenantes et optimiseraient l'utilisation des collections disponibles.

En conclusion, on peut dire que les chimiothèques et les biobanques, qui présentent de nombreux parallélismes dans leurs missions de mise à disposition de collections pour la recherche, ont un rôle important à jouer dans le domaine des maladies rares. Les chimiothèques donnent accès à de très grandes quantités de molécules diverses. Leur criblage sur des cibles biologiques est un moyen d'ouvrir la voie à des solutions thérapeutiques et d'accélérer les recherches sur la compréhension du vivant. Le GIS « Maladies Rares » a d'ailleurs acquis et utilise pour ses recherches une copie de la Chimiothèque Nationale, ainsi que des chimiothèques privées comme la « Prestwick ». De leur côté, les biobanques peuvent, en travaillant en réseau thématique comme EuroBioBank, permettre la réunion de petites collections, pour aboutir à une masse critique qui facilite la conduite de recherches (fondamentales ou thérapeutiques). De plus, elles peuvent fédérer des actions d'associations de patients qui s'impliquent fortement dans la constitution des collections.

Toutefois, leur efficacité pourrait être améliorée, notamment grâce à une meilleure communication, permettant d'afficher leur professionnalisation dans la gestion des collections, une harmonisation de leurs modes de fonctionnement. En fin d'atelier, il a même été envisagé que les biobanques pourraient fournir les cibles pour des tests de criblages de molécules afin que des médicaments soient plus rapidement mis à la disposition des malades atteints par des maladies rares.

Conflits d'intérêts : aucun.

Jeanne-Hélène di Donato¹, Philippe Jauffret²

¹3C-R, 1, impasse des Pinsons, 31780 Castelnau, France
<http://www.3c-r.com/>

²UGCN UPS 3035 CNRS, ENSCM, 8, rue de l'École-Normale,
34296 Montpellier cedex 5, France
<http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/>

Correspondance : Jeanne-Hélène di Donato,
3C-R, 1, impasse des Pinsons, 31780 Castelnau, France.
jhdd@wanadoo.fr

Disponible sur internet le : 19 mars 2010

Comment gérer en même temps l'étroitesse des marchés, la politique des prix et les besoins des patients ?

How to manage at the same time the narrowness of markets, pricing policy and the need of the patients?

Tout d'abord, il est important de rappeler que médicament orphelin ne rime pas toujours avec prix exorbitant. Si le prix unitaire d'un médicament dépend largement du nombre de patients traités, il est également conditionné par d'autres facteurs, comme les coûts de recherche et de production.

De quoi les malades ont-ils besoin ? De cliniciens avertis, à même de poser un diagnostic de certitude et de mettre en place un traitement de fond (et un suivi approprié). Pour les entreprises du médicament, la satisfaction de ces besoins implique, d'une part, une R&D qui sache tirer partie des découvertes fondamentales faites par les équipes académiques et, d'autre part, la commercialisation des nouveaux traitements issus de cette recherche.

Pour calculer le prix unitaire d'un médicament, une entreprise rapporte la somme de tous les coûts inhérents au médicament aux ventes en unités prévues sur une période donnée (par exemple 10 ans). Ces coûts incluent la R&D, l'investissement dans l'outil de production, les coûts variables de production, les frais de commercialisation, les frais généraux, auxquels on ajoute les bénéfices attendus. En général, dans le cas des produits orphelins, le prix par patient et par an est élevé. Ceci peut susciter de l'incompréhension, des « fantasmes » sur les profits exorbitants de l'industrie pharmaceutique ; et donc un besoin de transparence, de pédagogie et de communication, notamment vis-à-vis des associations de patients et des autorités de santé, qui évoluent au fil des ans.

Les populations de patients traitées par les enzymes recombinantes de Genzyme sont 50 à 100 fois plus petites que celle d'autres médicaments orphelins, 1000 fois plus petites que celles de la moyenne des autres médicaments, et 10 000 fois plus petites que celles des médicaments les plus vendus. Ce facteur de 1 pour 10 000 se retrouve dans une certaine mesure dans le prix par patient.

En 2004, 14 millions d'Américains ont été traités avec de l'Inexium ; 8000 ont eu un traitement au Glivec, et 426 se sont vus prescrire du Zemaira. Ces chiffres illustrent clairement le principe de rareté.

* Co-animaient également l'atelier : Jacques Monnet (association Incontinentia Pigmenti France, Alliance Maladies Rares et FMO).

Lorsqu'on cumule médicament orphelin et biotechnologie, le coût unitaire d'un médicament peut être particulièrement élevé. Aujourd'hui, nous sommes incapables de synthétiser une protéine par la chimie de synthèse ; nous sommes obligés de passer par le génie génétique, et donc d'investir lourdement dans des unités de production. Le site de production d'Allston aux États-Unis a nécessité un investissement de 350 millions de dollars. Cet investissement – qui n'est pas particulièrement élevé pour l'industrie pharmaceutique – doit être rapporté au fait que ce site ne produira que quelques dizaines de kilos de matière par an.

En 2009, 59 AMM de médicaments orphelins ont été délivrées. Le coût des médicaments orphelins est proche d'un milliard d'euros par an. On dénombre 600 désignations orphelines, pour un taux de réussite de 15 %. Quatre vingt-dix AMM devraient donc être données au cours des années à venir. Le coût des médicaments orphelins pourrait alors être compris entre 2 et 3 milliards d'euros par an. Un tel montant fait peur à nos autorités de santé.

En 2007, les comptes nationaux de la santé faisaient apparaître une consommation totale de médicaments supérieure à 33 milliards d'euros contre moins d'1 milliard pour les médicaments orphelins. Ces chiffres sont à mettre en parallèle avec un récent rapport de l'Assurance-Maladie (26 mars 2008) qui montre que la France pourrait économiser 1,5 milliard d'euros sur trois classes de médicaments seulement (inhibiteurs de la pompe à protons, statines et hypotenseurs), si les Français les utilisaient comme leurs voisins européens, car les premiers ont une propension à consommer davantage de médicaments que les seconds. Le discours consistant à dire qu'un jour on ne pourra plus payer pour les médicaments orphelins doit donc être nuancé : nos dépenses de santé recèlent en effet d'importantes sources d'économies.

Les autorités de santé se sont dotées d'outils de régulation des prix, fondés sur la notion d'amélioration du service médical rendu. Encore faut-il que cette notion soit le plus justement utilisée. Ainsi il serait intéressant de comprendre comment un médicament ayant reçu la désignation orpheline peut se voir attribuer une ASMR IV ou V lorsqu'il est le seul pour une pathologie donnée. Par ailleurs, on entend de plus en plus parler de « capage » lié à la population cible du médicament : dans ce cas les autorités accordent un prix valable pour une population de patients estimée à l'avance. Lorsque le fabricant du médicament a atteint le niveau de chiffre d'affaires correspondant à cette population, il doit rendre l'excédent. Or, les publications d'épidémiologie sur les maladies rares ne sont pas toujours concordantes. Personne ne connaît vraiment le nombre de patients de ces maladies. Dans son calcul du prix unitaire d'un médicament, l'entreprise prend donc un risque considérable. L'approche du capage, si elle est non révisable, revient à doubler le risque.

Rappelons que le financement des médicaments de demain est assuré par les ventes des médicaments existants. Il faut donc être clair : la restriction du chiffre d'affaires d'un laboratoire pharmaceutique revient à restreindre ses activités de recherche.

Depuis dix ans, les médicaments orphelins connaissent un véritable succès. Pour qu'ils ne soient pas victimes de ce succès, nous devons tous être vigilants, en veillant notamment à la qualité des discussions menées entre tous les acteurs concernés par ces innovations thérapeutiques.

Intervention de Christophe Duguet

Lors de cet atelier, a été soulignée la nécessité de clarifier un certain nombre de règles du jeu, car il existe beaucoup d'opacité autour des mécanismes mis en œuvre par les différents acteurs. Pour sécuriser tout le monde et permettre une sortie aussi rapide que possible d'un maximum de médicaments, il faudrait mettre un peu plus de clarté et de débat réel entre l'ensemble des acteurs. Ce dialogue nécessaire entre les autorités de santé, les entreprises du médicament et les patients doit être rendu public.

Conflits d'intérêts : René Thomas est salarié des laboratoires Genzyme SAS

René Thomas

Genzyme SAS, Division Santé Génétique,
78105 Saint-Germain-en-Laye, France

Correspondance : René THOMAS,
Genzyme SAS, Directeur Division Santé Génétique, 33-35
boulevard de la Paix, 78105 Saint-Germain-en-Laye, France.
rene.thomas@genzyme.com

Disponible sur internet le : 19 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: [10.1016/j.lpm.2010.02.032](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.02.032)

Comment développer le secteur du « dispositif médical » dans les maladies rares ?

How to develop the area of "medical device" in rare diseases?

Au début de l'atelier, une première présentation a été faite sur les dispositifs médicaux, avec ou sans guillemet. Ce vaste sujet introduit la notion d'aides à la compensation (norme ISO 9999),

* Co-animaient également l'atelier : Stéphane Bou (Otonomia) et Philippe Vallet (AFM).

Lorsqu'on cumule médicament orphelin et biotechnologie, le coût unitaire d'un médicament peut être particulièrement élevé. Aujourd'hui, nous sommes incapables de synthétiser une protéine par la chimie de synthèse ; nous sommes obligés de passer par le génie génétique, et donc d'investir lourdement dans des unités de production. Le site de production d'Allston aux États-Unis a nécessité un investissement de 350 millions de dollars. Cet investissement – qui n'est pas particulièrement élevé pour l'industrie pharmaceutique – doit être rapporté au fait que ce site ne produira que quelques dizaines de kilos de matière par an.

En 2009, 59 AMM de médicaments orphelins ont été délivrées. Le coût des médicaments orphelins est proche d'un milliard d'euros par an. On dénombre 600 désignations orphelines, pour un taux de réussite de 15 %. Quatre vingt-dix AMM devraient donc être données au cours des années à venir. Le coût des médicaments orphelins pourrait alors être compris entre 2 et 3 milliards d'euros par an. Un tel montant fait peur à nos autorités de santé.

En 2007, les comptes nationaux de la santé faisaient apparaître une consommation totale de médicaments supérieure à 33 milliards d'euros contre moins d'1 milliard pour les médicaments orphelins. Ces chiffres sont à mettre en parallèle avec un récent rapport de l'Assurance-Maladie (26 mars 2008) qui montre que la France pourrait économiser 1,5 milliard d'euros sur trois classes de médicaments seulement (inhibiteurs de la pompe à protons, statines et hypotenseurs), si les Français les utilisaient comme leurs voisins européens, car les premiers ont une propension à consommer davantage de médicaments que les seconds. Le discours consistant à dire qu'un jour on ne pourra plus payer pour les médicaments orphelins doit donc être nuancé : nos dépenses de santé recèlent en effet d'importantes sources d'économies.

Les autorités de santé se sont dotées d'outils de régulation des prix, fondés sur la notion d'amélioration du service médical rendu. Encore faut-il que cette notion soit le plus justement utilisée. Ainsi il serait intéressant de comprendre comment un médicament ayant reçu la désignation orpheline peut se voir attribuer une ASMR IV ou V lorsqu'il est le seul pour une pathologie donnée. Par ailleurs, on entend de plus en plus parler de « capage » lié à la population cible du médicament : dans ce cas les autorités accordent un prix valable pour une population de patients estimée à l'avance. Lorsque le fabricant du médicament a atteint le niveau de chiffre d'affaires correspondant à cette population, il doit rendre l'excédent. Or, les publications d'épidémiologie sur les maladies rares ne sont pas toujours concordantes. Personne ne connaît vraiment le nombre de patients de ces maladies. Dans son calcul du prix unitaire d'un médicament, l'entreprise prend donc un risque considérable. L'approche du capage, si elle est non révisable, revient à doubler le risque.

Rappelons que le financement des médicaments de demain est assuré par les ventes des médicaments existants. Il faut donc être clair : la restriction du chiffre d'affaires d'un laboratoire pharmaceutique revient à restreindre ses activités de recherche.

Depuis dix ans, les médicaments orphelins connaissent un véritable succès. Pour qu'ils ne soient pas victimes de ce succès, nous devons tous être vigilants, en veillant notamment à la qualité des discussions menées entre tous les acteurs concernés par ces innovations thérapeutiques.

Intervention de Christophe Duguet

Lors de cet atelier, a été soulignée la nécessité de clarifier un certain nombre de règles du jeu, car il existe beaucoup d'opacité autour des mécanismes mis en œuvre par les différents acteurs. Pour sécuriser tout le monde et permettre une sortie aussi rapide que possible d'un maximum de médicaments, il faudrait mettre un peu plus de clarté et de débat réel entre l'ensemble des acteurs. Ce dialogue nécessaire entre les autorités de santé, les entreprises du médicament et les patients doit être rendu public.

Conflits d'intérêts : René Thomas est salarié des laboratoires Genzyme SAS

René Thomas

Genzyme SAS, Division Santé Génétique,
78105 Saint-Germain-en-Laye, France

Correspondance : René THOMAS,
Genzyme SAS, Directeur Division Santé Génétique, 33-35
boulevard de la Paix, 78105 Saint-Germain-en-Laye, France.
rene.thomas@genzyme.com

Disponible sur internet le : 19 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: [10.1016/j.lpm.2010.02.032](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.02.032)

Comment développer le secteur du « dispositif médical » dans les maladies rares ?

How to develop the area of “medical device” in rare diseases?

Au début de l'atelier, une première présentation a été faite sur les dispositifs médicaux, avec ou sans guillemet. Ce vaste sujet introduit la notion d'aides à la compensation (norme ISO 9999),

* Co-animaient également l'atelier : Stéphane Bou (Otonomia) et Philippe Vallet (AFM).

l'incidence de la réglementation sur la production et la distribution. Si le dispositif médical est très encadré (fabrication et remboursement), le « dispositif médical » selon la norme CE n'est pas totalement remboursé.

Par ailleurs la présentation a porté sur la question du développement (comment répondre aux besoins en respectant les règles du marché) d'une part, et sur l'association possible entre maladies rares et produits rares d'autre part. Faut-il raisonner par maladie ou par incapacité ? Le domaine des maladies rares introduit sur le plan industriel et commercial la notion de niche. En Europe et dans le monde, le soutien au marché de niches passe par la réglementation, des incitations et le remboursement.

La seconde présentation a porté sur les observations et les constats faits par les patients. Les personnes ont souvent besoin d'un produit personnalisé, mais cette attente est incompatible avec les règles industrielles et reste impossible économiquement. Il faudrait donc trouver un modèle pour permettre de déployer une aide technique personnalisable.

Le prix de vente est trop élevé dans un marché en partie solvabilisé (PCH, Agéfiph, FIPH, assurances privées, Anah, etc.), avec un reste à charge plus ou moins important en fonction du produit.

Le prix de vente est l'addition du prix du produit (sortie usine), du prix de distribution et du prix d'un service. Comme on n'observe aujourd'hui que le prix de vente – et non le prix sortie usine – il est difficile d'identifier les pratiques commerciales qui influent le marché.

Les produits sont largement importés, avec des marges de distribution importantes (allant jusqu'à 400 %). Selon les produits, les industriels français sont peu ou pas présents.

Professionnels et patients observent un déficit notoire d'informations sur les produits, alors que l'offre compte plusieurs milliers de références.

À l'issue de ces présentations, la discussion a été ouverte. En préalable, la notion de « dispositif médical » a été discutée, car elle est perçue comme trop vaste, puisqu'elle inclut aussi bien le pansement que l'aide technique. Notre atelier a principalement porté sur les aides techniques et la qualité de vie des patients. Sur ces sujets, les leviers d'amélioration ont été discutés.

• **Levier 1 : comment adapter les technologies grand public au handicap ?**

Les produits sont hors de prix et pas toujours adaptés. Des participants ont suggéré d'une part d'utiliser les technologies grand public, et d'autre part d'adapter les produits et les innovations grands publics aux incapacités. Par ailleurs a été soulignée une ambiguïté extrêmement forte sur le statut de la notion d'aide technique, dans la mesure où le dispositif médical n'inclut qu'une partie de l'aide technique.

• **Levier 2 : comment constituer des équipes efficaces pour les produits innovants ?**

Lors de l'atelier, les échanges ont beaucoup porté sur la difficulté de réunir autour d'une table l'ensemble des acteurs concernés

pour créer des produits innovants répondant aux besoins des patients. Plusieurs exemples de projets ont été évoqués ; il est apparu que leur réussite était directement liée à la mise en place d'équipes transversales – composées de patients, d'équipes de recherches, d'industriels et d'équipes médicales –, et à l'intervention clairement définie d'un maître d'ouvrage et d'un maître d'œuvre. Cette organisation, évidente pour les produits industriels grand public, est encore très peu fréquente dans le domaine du handicap. La multidisciplinarité de ces équipes implique que chacun parle un même langage. Ce principe de communication devrait aussi s'appliquer aux formations de médecin et d'ingénieur. Des formations d'ingénieurs spécialisés dans le domaine de la santé existent, mais sont encore trop peu nombreuses. À l'inverse, des formations médicales devraient être développées pour que les personnels soient capables de discuter avec des ingénieurs.

• **Levier 3 : où trouver l'information ?**

Le manque d'information se retrouve à tous les niveaux (ex : patients, monde industriel, équipes médicales, laboratoires). Cette difficulté s'observe dans le système de santé lui-même, au travers des aides techniques – lors de l'atelier, personne n'a été capable d'expliquer clairement comment elles fonctionnaient. Le patient qui souhaite trouver un produit adapté à son handicap rencontre des difficultés pour s'informer. De même, l'industriel qui a développé un produit innovant fait souvent face à des difficultés pour rencontrer les équipes médicales et les associations de patients, et ainsi faire valoir son innovation. De leur côté, les laboratoires ont de réelles difficultés pour trouver des partenaires avec lesquels ils pourraient déployer de nouvelles technologies. À cela s'ajoutent des problèmes administratifs, liés au fait que les aides techniques ne bénéficient pas d'un statut clair.

Échanges avec la salle

De la salle

Comment expliquez-vous qu'un dispositif médical soit remboursé ou non ?

Philippe FRAISSE

Il n'y a pas de réponse à votre question. En outre il faut savoir que pour un même produit, le niveau de remboursement diffère selon la pathologie et les guichets. De ce point de vue, la situation est catastrophique.

Christophe DUGUET

Une vraie voie d'amélioration a donc été repérée au cours de cet atelier. Une réflexion devra sans doute être menée dans un autre cadre pour apporter une solution réglementaire.

Conflits d'intérêts : aucun.

Philippe Fraisse

Laboratoire d'informatique de robotique et de microélectronique de Montpellier (LIRMM), UMR5506, CNRS/université de Montpellier-2, 34392 Montpellier cedex 5, France

Correspondance : Philippe Fraisse,
Laboratoire d'informatique de robotique et de microélectro-
nique de Montpellier (LIRMM), UMR5506, CNRS/université de
Montpellier-2, 161, rue ADA, 34392 Montpellier cedex 5,
France.
fraisse@lirimm.fr

Disponible sur internet le : 13 avril 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.024

Difficultés cliniques dans les maladies rares : comment les lever ?

Clinical difficulties in rare diseases: How to eliminate them?

Lors de cet atelier, Jacques Bernard a posé la question de savoir si la participation pour un patient atteint d'une maladie rare à un essai était une « corvée à risque » ou une « contribution citoyenne ». S'en est suivi un débat sur l'adoption de risque pour un patient atteint de maladies orphelines. Ce risque est-il perçu de la même façon pour tout le monde ? Est-il individuel ou collectif ? La conclusion générale est que la participation à un essai constitue bien une contribution citoyenne. Ce problème de participation n'est pas spécifique aux maladies rares.

L'histoire naturelle de la maladie est importante à connaître pour la conception même d'un essai clinique. Jacques Bernard nous a rappelé à cet égard que les patients étaient « experts en expérience ». En attendant que les données d'un essai soient bien présentées, l'expérience individuelle et l'expérience collective d'une association peuvent être d'une grande richesse lorsqu'on essaie de déterminer une hypothèse de travail ou un critère principal de jugement.

Qu'attend-on d'un essai clinique ? Il existe bien évidemment des contraintes et des objectifs réglementaires ; il y a aussi des contraintes cliniques, avec la notion d'avantage thérapeutique relatif. Comment construire un protocole capable de mettre en évidence une différence qui va, pour l'ensemble de la communauté, constituer un bénéfice pouvant être présenté et revendiqué ? De cette question fondamentale vont découler un certain nombre de considérations sur le choix du traitement comparateur (ex : placebo, traitement déjà enregistré, etc.), sur

le critère principal de jugement, en distinguant de manière simple ce qui relève de la satisfaction des patients, ce qui relève du *patient reported outcome* (au sens de la Food and Drug Administration [FDA]), et ce qui relève des données expérimentales mesurables – plus dures en apparence, mais dont la pertinence clinique peut parfois faire défaut.

Le problème des analyses statistiques est crucial. Comment faire des essais de longue durée en fonction de l'évolution souvent chronique de ce type de maladie ? Au cours de l'atelier, un certain nombre de solutions ont été apportées.

Par ailleurs, nous avons beaucoup discuté de l'information aux patients, de l'information générale, et du consentement des patients. De façon unanime, les associations de patients considèrent que leur rôle ne peut pas être cantonné à cet aspect. Ainsi, le rôle des patients et des associations doit s'exercer dès le départ, c'est-à-dire dès l'histoire naturelle de la maladie, la conception de l'étude et la définition de l'avantage thérapeutique relatif. Il n'en reste pas moins que l'information et le consentement constituent des éléments importants, qui doivent être évalués. À cet égard, il faut savoir que 40 % des patients refusent d'entrer dans un essai thérapeutique. Or la population risque de ne pas être représentative si on ne réunit pas la totalité des patients ; la réalisation de l'essai pourrait même être compromise.

Ensuite les discussions menées dans le cadre de cet atelier ont porté sur le déroulement des essais. En France, il semble qu'il y ait de grandes difficultés pour organiser des essais et professionnaliser les acteurs. Il serait donc nécessaire de construire des essais permettant de répondre à ces exigences de déroulement et de qualité. Ce travail collectif est d'autant plus important que les essais doivent être menés jusqu'au bout – certains programmes hospitaliers n'arrivent malheureusement pas à leur terme – et que les données doivent être de qualité pour prétendre à un enregistrement ultérieur.

Lors de l'atelier, le problème des analyses de statistiques a réapparu. Le besoin d'accéder à des méthodes statistiques appropriées aux petits nombres et en accord avec les recommandations de l'EMA est en effet bien réel.

Diverses propositions ont été formulées lors de l'atelier. Il a ainsi été suggéré de créer un réseau collaboratif « Orphandev », qui viserait à rassembler l'ensemble des acteurs pour offrir une plateforme technique permettant la mise en place d'essais de bonne qualité. Une grande discussion a porté sur les liens à nouer avec les autorités d'enregistrement (ex : Afssaps, EMA, Scientific Advice, experts travaillant avec des régulateurs, etc.), afin que les essais cliniques, dès la phase amont de leur construction, répondent à l'ensemble des besoins des patients, des autorités d'enregistrement, des médecins et des laboratoires pharmaceutiques.

L'importance de la protection industrielle n'est pas encore suffisamment ancrée dans les maladies rares. Il existe, en

☆ Co-animait également l'atelier : Patrick Dupuy (Orfagen) et Jacques Bernard (Alliance maladies rares).

Correspondance : Philippe Fraisse,
Laboratoire d'informatique de robotique et de microélectronique de Montpellier (LIRMM), UMR5506, CNRS/université de Montpellier-2, 161, rue ADA, 34392 Montpellier cedex 5, France.
fraisse@lirmm.fr

Disponible sur internet le : 13 avril 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.024

Difficultés cliniques dans les maladies rares : comment les lever ?

Clinical difficulties in rare diseases: How to eliminate them?

Lors de cet atelier, Jacques Bernard a posé la question de savoir si la participation pour un patient atteint d'une maladie rare à un essai était une « corvée à risque » ou une « contribution citoyenne ». S'en est suivi un débat sur l'adoption de risque pour un patient atteint de maladies orphelines. Ce risque est-il perçu de la même façon pour tout le monde ? Est-il individuel ou collectif ? La conclusion générale est que la participation à un essai constitue bien une contribution citoyenne. Ce problème de participation n'est pas spécifique aux maladies rares. L'histoire naturelle de la maladie est importante à connaître pour la conception même d'un essai clinique. Jacques Bernard nous a rappelé à cet égard que les patients étaient « experts en expérience ». En attendant que les données d'un essai soient bien présentées, l'expérience individuelle et l'expérience collective d'une association peuvent être d'une grande richesse lorsqu'on essaie de déterminer une hypothèse de travail ou un critère principal de jugement.

Qu'attend-on d'un essai clinique ? Il existe bien évidemment des contraintes et des objectifs réglementaires ; il y a aussi des contraintes cliniques, avec la notion d'avantage thérapeutique relatif. Comment construire un protocole capable de mettre en évidence une différence qui va, pour l'ensemble de la communauté, constituer un bénéfice pouvant être présenté et revendiqué ? De cette question fondamentale vont découler un certain nombre de considérations sur le choix du traitement comparateur (ex : placebo, traitement déjà enregistré, etc.), sur

le critère principal de jugement, en distinguant de manière simple ce qui relève de la satisfaction des patients, ce qui relève du *patient reported outcome* (au sens de la Food and Drug Administration [FDA]), et ce qui relève des données expérimentales mesurables – plus dures en apparence, mais dont la pertinence clinique peut parfois faire défaut.

Le problème des analyses statistiques est crucial. Comment faire des essais de longue durée en fonction de l'évolution souvent chronique de ce type de maladie ? Au cours de l'atelier, un certain nombre de solutions ont été apportées.

Par ailleurs, nous avons beaucoup discuté de l'information aux patients, de l'information générale, et du consentement des patients. De façon unanime, les associations de patients considèrent que leur rôle ne peut pas être cantonné à cet aspect. Ainsi, le rôle des patients et des associations doit s'exercer dès le départ, c'est-à-dire dès l'histoire naturelle de la maladie, la conception de l'étude et la définition de l'avantage thérapeutique relatif. Il n'en reste pas moins que l'information et le consentement constituent des éléments importants, qui doivent être évalués. À cet égard, il faut savoir que 40 % des patients refusent d'entrer dans un essai thérapeutique. Or la population risque de ne pas être représentative si on ne réunit pas la totalité des patients ; la réalisation de l'essai pourrait même être compromise.

Ensuite les discussions menées dans le cadre de cet atelier ont porté sur le déroulement des essais. En France, il semble qu'il y ait de grandes difficultés pour organiser des essais et professionnaliser les acteurs. Il serait donc nécessaire de construire des essais permettant de répondre à ces exigences de déroulement et de qualité. Ce travail collectif est d'autant plus important que les essais doivent être menés jusqu'au bout – certains programmes hospitaliers n'arrivent malheureusement pas à leur terme – et que les données doivent être de qualité pour prétendre à un enregistrement ultérieur.

Lors de l'atelier, le problème des analyses de statistiques a réapparu. Le besoin d'accéder à des méthodes statistiques appropriées aux petits nombres et en accord avec les recommandations de l'EMA est en effet bien réel.

Diverses propositions ont été formulées lors de l'atelier. Il a ainsi été suggéré de créer un réseau collaboratif « Orphandev », qui viserait à rassembler l'ensemble des acteurs pour offrir une plateforme technique permettant la mise en place d'essais de bonne qualité. Une grande discussion a porté sur les liens à nouer avec les autorités d'enregistrement (ex : Afssaps, EMA, Scientific Advice, experts travaillant avec des régulateurs, etc.), afin que les essais cliniques, dès la phase amont de leur construction, répondent à l'ensemble des besoins des patients, des autorités d'enregistrement, des médecins et des laboratoires pharmaceutiques.

L'importance de la protection industrielle n'est pas encore suffisamment ancrée dans les maladies rares. Il existe, en

☆ Co-animait également l'atelier : Patrick Dupuy (Orfagen) et Jacques Bernard (Alliance maladies rares).

effet, une très forte compétition dans ce domaine. Les équipes entraînées apprennent à déposer des brevets nécessaires avant la publication. Cette dimension doit être intégrée, dès le départ, dans la recherche, avec une stratégie clairement définie. Un réseau d'acteurs peut précisément faciliter l'élaboration d'une stratégie de PI, une stratégie d'enregistrement et une stratégie de relations avec les autorités, avant même de penser à se mettre au travail sur le terrain.

Conflit d'intérêt : Aucun.

Olivier Blin

CIC-UPCET, pharmacologie clinique, université de la Méditerranée, CHU de la Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

Correspondance : Olivier Blin,

CIC-UPCET, pharmacologie clinique, université de la Méditerranée, CHU de la Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.
olivier.blin@ap-hm.fr

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: [10.1016/j.lpm.2010.02.030](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.02.030)

Collaborations autour du Bassin Méditerranéen : succès et attentes

André Mégarbané

Unité de génétique médicale, faculté de médecine, université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban

Correspondance :

André Mégarbané, Unité de génétique médicale, faculté de médecine, université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.
megarbane@usj.edu.lb

Disponible sur internet le :
12 mars 2010

Collaborations around the Mediterranean Basin: Success and expectations

Je souhaite vous montrer ce que les pays du Sud ont apporté aux pays du Nord, et, surtout, ce que les premiers attendent des seconds.

Dans un premier temps, je vais brièvement vous présenter le contexte épidémiologique des Pays du Sud et de l'Est de la Méditerranée. Les familles y sont généralement de grande taille et le taux de consanguinité y est très élevé (18 à 50 % de mariages entre cousins, allant même jusqu'à 90 % dans certaines zones rurales) ! Dans ces régions, l'adage suivant est très souvent appliqué : « *Une épouse que tu connais est mieux qu'une autre que tu ne connais pas et une cousine s'occupe mieux de toi* ».

Un tel taux de consanguinité explique le nombre élevé de maladies rares autosomiques récessives rencontrées, aussi bien chez les garçons que chez les filles, dans les familles consanguines libanaises. En raison de leur grande taille, ces familles comportent de nombreux malades, pour chacune de ces pathologies. Cette situation rend plus aisées la localisation sur les chromosomes puis la découverte de gènes encore inconnus. Elle permet également de trouver plus facilement des gènes modificateurs associés à ces maladies, d'autres gènes dont le polymorphisme est associé soit à une réponse optimale, moyenne ou médiocre aux médicaments, soit à une susceptibilité à des maladies infectieuses ou à une protection

vis-à-vis de celles-ci. Les équipes de recherche des pays du Nord ont donc été attirées par nos familles consanguines et ont sollicité des collaborations avec notre unité de génétique médicale. Nous avons ainsi mis en place un partenariat à bénéfices réciproques avec de nombreuses unités de l'Inserm et du CNRS, ainsi qu'avec des centres de recherche européens et internationaux. Ces collaborations ont donné lieu à des transferts de compétences et de technologies vers notre unité, qui a reçu, de l'AUF, le label de pôle d'excellence régional (PER). De nombreuses publications, concernant l'identification de gènes encore inconnus, ont été cosignées. En voici quelques exemples :

- une collaboration avec le Dr Valérie Delague et l'unité Inserm du Professeur Nicolas Lévy à Marseille a permis de localiser et de cloner le gène d'une nouvelle forme de Charcot-Marie autosomique récessive (*FGD4*) ;
- une équipe dirigée par le Dr Jocelyne Magré a permis d'identifier le premier gène impliqué dans la Lipodystrophie congénitale (*BSCL1*), et ceci grâce à une grande famille libanaise ;
- grâce, entre autres, à des familles libanaises, un gène responsable d'une forme d'ichtyose congénitale (*FLJ39501*) a pu être identifié dans l'équipe du Dr Judith Fisher au CNIG ;
- récemment, nous avons travaillé sur un type particulier de dysplasie ectodermique et avons trouvé des mutations au niveau d'un gène de la famille des gènes *Wnt*, le gène *WNT10A*. Celui-ci semble, à l'heure actuelle, le 2^e gène le plus

fréquemment impliqué dans les dysplasies ectodermiques après EDA.

Pour résumer, au cours des 10–15 dernières années, plus de 50 nouvelles entités ont ainsi été décrites et de nombreux gènes impliqués dans des maladies AR ont pu être localisés et clonés grâce aux familles consanguines libanaises :

- malformations osseuses : 4 gènes ;
- maladies neurodégénératives : 8 gènes ;
- génodermatoses : 3 gènes ;
- endocrinologie : 1 gène ;
- syndromes multiples avec retard mental (MCA/MR) : 3 gènes ;
- neuropathie sensorielle non syndromique (NSHL ou SHL) : 6 gènes.

L'aide apportée aux patients et à leurs familles, sous la forme du Conseil génétique, ainsi que les informations fournies à la Communauté scientifique sont déjà considérables. Mais cette contribution ne s'arrête pas là. En effet, l'identification et la connaissance de ces gènes sont des préalables, incontournables et indispensables, aux recherches qui peuvent, dès lors, être entreprises sur la compréhension de la physiopathologie résultant des mutations de ces gènes. C'est le point de départ essentiel à la mise au point de thérapies nouvelles ou mieux ciblées et plus efficaces, pour un juste retour vers les patients. Les Pays du Sud contribuent donc fortement au progrès des connaissances sur de nombreuses maladies génétiques rares et très rares, tant sur le plan de leur déterminisme génétique que sur celui de la recherche de traitements spécifiques.

Leurs handicaps majeurs sont, d'une part, les manques de moyens financiers et humains des laboratoires de génétique médicale et, d'autre part, l'absence dans ces Pays d'une politique pour les maladies rares qui représentent, pourtant, un grave problème de Santé publique.

Parallèlement à ces travaux de recherche, nous nous sommes lancés dans des actions de formation pour les médecins, les enseignants-chercheurs et les personnels des hôpitaux et des laboratoires du Liban, du Proche-Orient et du Sud de la Méditerranée. En dehors de stages d'une durée plus ou moins longue, nous avons organisé quatre Écoles de génétique moléculaire humaine comportant des cours de mise à niveau et des travaux expérimentaux dans notre unité de génétique médicale. Ces Écoles, qui ont connu un énorme succès, se prolongent par des échanges d'informations et des recherches en commun tout au long de l'année. Par ailleurs, nous sommes laboratoire d'accueil pour les stages de plusieurs mois en Master 1 et 2 : chaque année nous recevons, en fonction de nos capacités d'accueil, des stagiaires de l'université Saint-Joseph et de l'université libanaise. Beaucoup de ces étudiant(e)s intègrent ensuite des Écoles doctorales en France.

La bioinformatique représente un outil puissant que nous développons depuis quelques années en interne, mais aussi en lien avec Orphanet qui nous a ouvert ses portes : le Liban y est désormais en bonne place, tout comme la Tunisie ou le

Maroc. Grâce à la Communauté européenne, nous avons aussi répertorié l'ensemble de nos mutations dans d'autres bases de données comme GoldenHelix.

Pour conclure, je dirai que, dans le cadre des échanges Nord-Sud, l'unité de génétique Médicale a pu bénéficier d'aides financières (université Saint-Joseph, Ambassade de France, CNRS français et libanais, Inserm, AFM, AUF, ELA, CEDRE, institut Lejeune, Communauté européenne, universités françaises...) et de transferts de technologies pour sa création et, depuis, pour son fonctionnement et son développement. De plus, des amis médecins et/ou chercheurs me permettent d'avancer plus rapidement dans les dossiers cliniques. Ces différents soutiens sont essentiels dans la durée pour que nous puissions poursuivre nos recherches sur les nombreuses maladies génétiques auxquelles nous sommes confrontés. Les analyses au niveau moléculaire sont effectuées gratuitement, mais notre budget n'est pas extensible et les chercheurs du laboratoire ne sont pas en nombre suffisant pour « absorber » la charge grandissante de travail. Par ailleurs, les familles concernées, souvent pauvres et dépourvues de Sécurité sociale, ne peuvent assumer seules les dépenses inhérentes aux déplacements, aux analyses biologiques, aux IRM, aux biopsies, aux traitements..., avant même le début des recherches au niveau moléculaire. Beaucoup d'entre elles renonceraient si nous ne prenions pas en charge leurs déplacements ou si nous n'allions pas chez elles pour les prélèvements, ce que nous faisons très souvent. Ces familles sont ainsi doublement pénalisées : par les maladies génétiques et par la pauvreté. En remerciement de leur contribution volontaire à nos recherches, nous leur devons une aide immédiate, en espérant, avec eux, un juste retour, le plus rapide possible, avec le « médicament » qu'ils attendent avec une confiance absolue en nous.

Échanges avec la salle

De la salle

Au-delà de l'envoi d'ADN et de matériel humain, il faut penser à la formation, au service après-vente après la formation des scientifiques et à la prise en charge des malades dans le Sud, y compris en Afrique Noire. Ce sujet rejoint le problème de la prise en charge des migrants atteints de maladies rares en France...

André Mégarbané

Je partage tout à fait ce point de vue. Vous avez pu remarquer, dans mon exposé, que j'attache une grande importance à la formation initiale (étudiants en médecine, pharmacie, odontologie, infirmières, sciences..., Master 1 et 2 toutes facultés confondues) et à la formation continue.

De la salle

Dans le cadre des coopérations établies depuis plus de dix ans entre l'unité de génétique médicale que dirige André Mégarbané et d'autres laboratoires, notamment à Marseille, les échanges se

font dans les deux sens, aussi bien en recherche qu'en enseignement. L'unité de recherche d'André est labélisée « Laboratoire International Associé » à mon unité Inserm (UMR S910, Professeur Nicolas Lévy). Dans mon service, j'ai eu la chance de pouvoir recruter une chercheuse (Valérie Delague), qui est maintenant chargée de recherche à l'Inserm. Elle a auparavant monté l'ensemble de la génétique moléculaire au sein du laboratoire d'André. Par ailleurs il me paraît important de préciser qu'André est, depuis septembre, professeur associé à Marseille. Ce type de nomination de professeur étranger devrait être exploité dans le cadre des coopérations Nord-Sud.

André Mégarbané

Des collaborations similaires existent effectivement depuis de nombreuses années avec d'autres laboratoires et universités partenaires pour la recherche et l'enseignement, en particulier avec les universités Montpellier 1 et 2 et leurs unités de recherche. C'est ainsi que j'ai été nommé à l'université Montpellier-2, durant 2 ans et pour une période de 5 mois chaque année, en qualité de professeur invité.

Conflits d'intérêts : aucun.

Quel modèle d'entreprise pour le développement dans les maladies rares ? Intérêt économique *versus* responsabilité sociale ?

Antoine Ferry

Laboratoires CTRS, 69, rue d'Aguesseau, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Correspondance :

Antoine Ferry, Laboratoires CTRS, 69, rue d'Aguesseau, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
aferry@ctrs.fr

Disponible sur internet le :
15 mars 2010

What business model for development in rare diseases? Economic interest *versus* social responsibility?

Quel modèle d'entreprise pour le développement dans les maladies rares ?

Cinq mille à 8000 maladies rares différentes touchent entre 6 et 8 % de la population au cours de sa vie. Vingt-sept à 36 millions de personnes sont ainsi touchées dans l'Union européenne. Les prévalences vont de quelques cas à plus de 200 000 patients. Ces chiffres montrent clairement qu'il n'est pas raisonnable de penser qu'il existe un modèle économique unique.

Soixante-dix pour cent des AMM sont détenues par des sociétés qui réalisent plus d'un milliard d'euros de chiffre d'affaires ; 16 % le sont par des sociétés réalisant un chiffre d'affaires compris entre 100 et 999 millions d'euros ; les sociétés qui détiennent 14 % des AMM présentent un chiffre d'affaires inférieur à 100 millions d'euros.

Dans la répartition des AMM en fonction de l'origine des Maisons-mères, on observe une nette domination des États-Unis. Ce constat n'est pas étonnant car ils ont 17 ans d'avance sur l'Europe en ce qui concerne la législation sur les médicaments orphelins ; en outre, la répartition capitaliste mondiale de l'industrie pharmaceutique est dominée par les États-Unis. La France ne représente malheureusement que 9 % des

AMM et sur les 5 AMM des sociétés à capitaux français, 3 sont détenues par des PME à capitaux privés.

Il ne semble pas exister de relation entre la taille des sociétés et le domaine thérapeutique, ou les formes galéniques ; en outre, les quatre produits à indications multiples viennent de « big pharma ». Il semble, en revanche, exister une relation entre la taille des sociétés et la population cible (définie dans les données de la commission de transparence de la HAS).

En conclusion, on peut dire que tous les types de sociétés sont concernés. Les « big pharmas » réalisent des investissements grandissants dans les médicaments orphelins. Cela est lié aux faits, d'une part, que les blockbusters se font de plus en plus rares, et, d'autre part, que nombre d'entre eux vont être génériques dans les cinq prochaines années. Par ailleurs, le modèle économique du médicament orphelin est différent avec des prix plus élevés et des dépenses promotionnelles beaucoup plus faibles. En outre, il génère une excellente image « corporate ». L'attrait des « big pharmas » pour les médicaments orphelins ouvre de nombreuses opportunités pour les startups et un réel encouragement à la création d'entreprise.

Par ailleurs, cela permet de sensibiliser les investisseurs afin de regarder les médicaments orphelins comme un nouveau

modèle économique. Cela permet aussi de renforcer la place des PME, surtout pour les faibles prévalences (plus de 80 % de maladies rares ont une prévalence inférieure à 1 pour 100 000).

Intérêt économique *versus* responsabilité sociétale ?

J'ai essayé de réaliser une comparaison entre l'intérêt économique et la responsabilité sociétale. Il est important de comprendre que l'intérêt de toute démarche est orienté vers le patient, y compris la recherche de résultats financiers. En effet, les résultats financiers permettent de réinvestir une très grande partie de ceux-ci dans le développement de nouveaux médicaments. Ainsi, CTRS réinvestit près de 60 % de son chiffre d'affaires dans le développement de nouveaux médicaments orphelins.

Ce nouveau modèle économique est adapté à tous les types de société. Il existe des incitations très positives, surtout pour les PME. Le SME office de l'EMA est un organisme remarquable. Des procédures accélérées sont envisageables.

Notre seule volonté est de mettre à disposition des médicaments efficaces pour soigner des patients. Toutefois, les outils industriels sont souvent inadaptés. Le réseau de « prestataires » (il faut plutôt parler de « partenaires », car pour certains ils partagent aussi les risques comme Crid Pharma par exemple) est très limité.

S'agissant de la responsabilité sociétale, on peut s'interroger sur la notion d'équité entre les médicaments orphelins et les médicaments non orphelins. Avec un million d'euros, doit-on traiter 10 patients atteints d'une maladie rare ou 200 000 hypertendus ? Ce n'est pas une question ! Nous en avons eu la réponse lors de la restitution de l'atelier n°6.

Il ne faut pas se limiter au seul indicateur du prix du médicament (insertion professionnelle, diminution de l'absentéisme direct et indirect, coûts indirects de santé...). Le médicament que nous avons déposé il y a quelques jours évite une transplantation hépatique. Ainsi, en quelques mois, ce médicament permet de rétablir totalement la fonction physiologique hépatique et aux patients de retrouver une vie strictement normale. De même, il est important de prendre en compte l'impact des impératifs réglementaires.

Les coûts élevés des médicaments orphelins s'expliquent par les facteurs suivants :

- un médicament orphelin est avant tout un médicament ;
- un amortissement très délicat pour les faibles prévalences ;
- une brevetabilité souvent impossible (l'exposition est donc maximale jusqu'à l'AMM) ;
- des coûts particulièrement élevés pour le développement industriel au regard des volumes (lots préindustriels, lots industriels, stabilité et ce pour principe actif comme pour le produit fini), la recherche clinique en raison de la distribution géographique, la production (conditionnement manuel pour les petites séries), le suivi post AMM notamment avec les

Plans de Gestion de Risque (particulièrement coûteux), et la distribution, qui s'apparente souvent à du porte-à-porte.

Un autre point nous semble très important, à savoir la reprise de vieux médicaments ou de programmes abandonnés qui pourraient permettre de créer de nouveaux médicaments orphelins. Avec le LEEM, nous allons essayer de monter une première rencontre en décembre entre les « big pharma » et les PME pour mettre en place des solutions cohérentes lors des abandons de produits.

Le message général à adresser à tous les acteurs est de veiller à ne pas casser un système qui fonctionne très bien.

En outre, il paraît nécessaire de tenir compte des réflexions suivantes :

- éviter la sur-réglementation ;
- ne pas tuer la « poule aux œufs d'or » ;
- faciliter les partenariats publics-privés ;
- augmenter le nombre d'outils de financement *ad hoc* par les États membres ou par la CE (exemple du Japon sur les subventions à la recherche clinique avec remboursement différé sur chiffre d'affaires) ;
- envisager une structure de « service public européen » afin de prendre en charge les médicaments orphelins au modèle économique non viable ;
- rechercher une harmonisation des prix au niveau européen et anticiper la démarche avant la publication de l'AMM ;
- étudier la possibilité de Désignation pour un médicament déjà enregistré dans l'UE mais pouvant être considéré comme de première nécessité (avec négociation de prix en amont) ;
- inciter les « big pharma » à monter des partenariats avec les PME afin de développer des médicaments orphelins.

Échanges avec la salle

Karim AMADA, chercheur à l'Institut de Recherche en Gestion (Paris XII)

Philippe Lazar de l'Inserm a commandé à Annie Wolf un rapport sur les médicaments orphelins, car elle est une spécialiste des maladies négligées et des maladies tropicales. Elle ne connaissait absolument rien aux médicaments orphelins. Lorsqu'elle a proposé son projet à Simone Weil pour qu'un règlement européen soit discuté, elle a rapidement exclu de lui faire part d'une proposition sur les maladies négligées et les maladies tropicales, car les modèles économiques s'appliquant à ces deux catégories de médicaments étaient très différents. Pour les maladies rares, c'est un modèle d'incitation qui a été retenu, alors que le modèle des maladies négligées privilégie les partenariats publics-privés et le soutien de fondations (ex : Fondation Bill et Melinda Gates, Fondation Merck, etc.). Pourrait-on concevoir un nouveau modèle destiné à des médicaments extrêmement rares ?

Antoine FERRY

L'argent est le nerf de la guerre. Les Américains ont montré que le modèle du *charity business* constituait un vrai modèle.



A Ferry

En France, et plus largement en Europe, on ne sait pas orchestrer un tel modèle. Pour les maladies négligées, la Fondation Bill et Mélanda Gates a fait un effort remarquable. Il faudrait aussi travailler avec l'OMS, car elle a son rôle à jouer. Elle a notamment financé de très gros projets. Avec le modèle

économique que nous utilisons, nous ne pourrions pas aborder les marchés que vous évoquez, sauf si nous bénéficions de subventions ou de financements de fondations.

Conflits d'intérêts : aucun.

Maladies rares neurosensorielles et musculaires : aspects actuels des partenariats publics-privés

Christian Hamel^{1,2}, François Rivier^{3,4}

1. Centre de référence maladies rares « affections sensorielles génétiques », CHRU de Montpellier, hôpital Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier cedex 05, France
2. Inserm U583 « physiopathologie et thérapie des déficits sensoriels et moteurs », institut des neurosciences de Montpellier, hôpital Saint-Éloi, 34091 Montpellier cedex 05, France
3. Centre de référence maladies rares « maladies neuromusculaires » du Grand-Sud-Ouest, CHRU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France
4. EA4202-Inserm ERI25 « muscle et pathologies », 34295 Montpellier cedex 05, France

Correspondance :

Christian Hamel, Centre de référence maladies rares « affections sensorielles génétiques », CHRU de Montpellier, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 05, France.
christian.hamel@inserm.fr

Disponible sur internet le :
19 mars 2010

Neurosensory and muscular rare diseases: Current aspects of the public-private partnerships

Intervention de Christian Hamel

Les maladies rares sensorielles sont nombreuses, car les organes sensoriels ne posent pas de problème de survie chez l'homme – il y a donc moins de pression de sélection. On dénombre 373 maladies rares en ophtalmologie et environ 300 en ORL, dont 5 % bénéficient d'un traitement.

Les organes des sens présentent plusieurs atouts, car ils se prêtent à la fois aux traitements systémiques et à l'approche locale. En effet, ces organes sont petits, bien limités et leurs fonctions et celles de leurs tissus et cellules sont bien définies ; en outre, ils présentent un abord facile d'accès.

La région Languedoc-Roussillon dispose de plusieurs avantages pour traiter les pathologies neurosensorielles. Elle accueille, en effet, un centre de référence (Maolya) – qui compte 4000 patients enregistrés, 6 médecins et un lit de thérapie génique –, et l'institut des neurosciences (INM U583, centre Inserm d'études des maladies) dont le sensoriel constitue l'un

des axes forts. Cet institut est équipé d'une plate-forme permettant d'explorer les différents modes de sensorialité. Maolya travaille en collaboration avec le laboratoire de génétique des maladies rares (unité Inserm 827). En outre nous avons d'étroites collaborations avec des centres de prise en charge des patients (ex : Cesda 34 à Montpellier et Aramav à Nîmes).

Voici quelques exemples de recherche sur les maladies rares menées à l'Institut des Neurosciences.

En 1997, nous avons découvert *RPE65*, un gène qui représente l'une des causes majeures de l'amaurose congénitale de Leber. Très rapidement, nous avons identifié une des solutions consistant à restituer la fonction manquante de l'épithélium pigmentaire en amenant directement le vecteur thérapeutique dans la rétine par thérapie génique, au contact de l'épithélium pigmentaire. Avec le laboratoire de Philippe Moullier à Nantes, nous avons montré que cette approche était efficace chez le

chien Briard. Dans le cadre d'un partenariat avec l'AFM, nous procéderons aux premiers essais cliniques en 2010.

En 2000, nous avons découvert *OPA1*, un gène responsable de l'atrophie optique dominante. Une fois muté, ce gène est responsable de la perte des cellules ganglionnaires de la rétine, dont les axones forment le nerf optique. Nous avons trouvé que la protéine codée par ce gène était mitochondriale et jouait plusieurs rôles fondamentaux dans la physiologie de la mitochondrie. Lorsque ce gène mute, le réseau mitochondrial est altéré, la susceptibilité à l'apoptose augmente, et il y a très probablement une carence énergétique des cellules ganglionnaires de la rétine. L'approche que nous utilisons découle du fait que nous avons accès directement aux fibroblastes cutanés des patients, que nous pouvons cultiver et ainsi analyser. Nous sommes en train de terminer la mise au point d'un test de susceptibilité à l'apoptose qui nous permettra, grâce à un partenariat avec la société Cerep, de cribler 1600 médicaments déjà sur le marché et d'identifier des *hits* qui seront ensuite testés sur le modèle animal, puis sur des cellules ganglionnaires que nous pourrions prélever sur ce modèle animal. Cette procédure devrait nous permettre d'aller plus vite vers un traitement efficace pour les patients.

Par ailleurs nous menons, avec l'équipe de l'École des mines d'Alès et l'Aramav, le projet Lasdop qui consiste à stimuler la région du nerf optique des patients malvoyants, sans aucune implantation de matériel dans l'œil. Ce projet est en partie financé par la fondation EADS et par l'École des mines d'Alès. Pour l'oreille, l'approche est similaire. L'équipe oreille de l'INM travaille depuis longtemps sur des stratégies de traitements pharmacologiques locaux, car il est possible de pénétrer directement au contact de la fenêtre ronde pour appliquer différentes drogues. Grâce à des partenariats avec Ipsen et Auris médical, cette équipe a montré qu'on peut atténuer les effets néfastes d'un traumatisme sonore en appliquant des drogues anti-glutamatergiques. Elle conduit actuellement le projet Santé audition microsystème implanté (Sami), en partenariat avec l'Inserm, le CEA et les sociétés Neurelec et Sanofi-Aventis. Ce projet vise à fabriquer un implant, placé sous la peau, pour délivrer des drogues de manière itérative dans l'oreille des patients.

Une équipe de l'INM a identifié un certain nombre d'agents pharmacologiques qui auraient la propriété de protéger de la mort cellulaire les cellules ciliées vestibulaires et les neurones vestibulaires. Au sein de l'INM, nous avons monté une plateforme d'exploration animale pour ces troubles vestibulaires. Grâce à un partenariat très étroit avec Inserm-Transfert, cette équipe a ensuite créé la startup Sensorion Pharmaceuticals, qui a pour objectifs d'une part de réaliser les preuves de concept de l'efficacité de ces agents pharmacologiques, et d'autre part de promouvoir les essais cliniques pour créer de nouvelles AMM.

Intervention de François Rivier

Les maladies neuromusculaires sont moins circonscrites, car les muscles constituent environ deux tiers de l'organisme. J'aborderais ces maladies sous quatre aspects (épidémiologie, diagnostic, physiopathologie et traitement).

Les maladies neuromusculaires affectent l'unité motrice, qui concerne la corne antérieure de la moelle épinière, le nerf périphérique, la jonction neuromusculaire et le muscle. Les 200 maladies neuromusculaires répertoriées sont réparties en quatre groupes principaux. On considère que 80 % d'entre elles sont d'origine génétique, et présentent un potentiel dégénératif. Les maladies neuromusculaires sont des maladies rares puisqu'elles présentent une prévalence de 1/2000, et touchent 30 000 personnes en France. Leur épidémiologie étant très mal connue, le diagnostic et le conseil génétique sont souvent tardifs.

L'étude POPS, en cours de réalisation, est une évaluation de la prévalence de la maladie de Pompe dans une population de patients présentant un déficit musculaire myopathique d'étiologie non précisée. Cette étude pourrait permettre de découvrir de nouveaux patients, alors qu'ils sont peu symptomatiques.

La démarche diagnostique constitue une étape clé. Les médecins sont quotidiennement confrontés à des signes d'appel souvent peu spécifiques. S'en suivent les phases d'expertise diagnostique, d'explorations et de diagnostic précis. Ce dernier conduit à une prise en charge particulière, voire à un traitement, ainsi qu'à un conseil génétique. Au cours de ces quatre étapes, l'AFM apporte, depuis plus de dix ans, une aide considérable sous formes de consultations multidisciplinaires spécialisées, et de centres de référence maladies neuromusculaires (13 en France) et des centres de compétence.

La mise en place de laboratoires de référence a également bénéficié d'un effort conséquent. Par ailleurs, est apparu le besoin de développer de nouveaux outils de diagnostic.

Au niveau physiopathologique, la faiblesse musculaire est une conséquence commune des maladies neuromusculaires, variable suivant la maladie en intensité, en évolutivité, et en fonction des territoires musculaires. Grâce à la variabilité de l'atteinte musculaire, y compris pour une même maladie (ex : maladie de Duchenne), on a pu mettre en évidence l'existence de quatre profils évolutifs différents, et montrer l'importance de la fibrose endomysiale comme étant un facteur de mauvais pronostic sur le plan moteur.

La prise en charge des maladies neuromusculaires est multidisciplinaire, compte tenu de la gravité de ces maladies et de leur retentissement sur plusieurs organes. Dans ce contexte, le partenariat avec l'AFM et les services régionaux d'assistance et d'information trouve toute sa place.

Avant de conclure, je citerai quelques partenariats existants qui ont permis de mettre au point des traitements :

- laboratoires Genzyme : l'enzymothérapie pour la maladie de Pompe ;
- société Trophos : la molécule TR019622, actuellement à l'essai, dans l'amyotrophie spinale ;
- laboratoires Servier : la molécule périndopril, actuellement à l'essai, qui pourrait avoir des propriétés anti-fibrosantes dans la maladie de Duchenne ;
- PTC therapeutics : la molécule PTC124, qui agit sur la translecture de codon stop ;
- Société Myosix (Genzyme, AFM) : développement de thérapie cellulaire ;
- Prosensa et GSK : développement du PRO051 à partir d'un oligonucléotide antisens, pour un essai de phase III dans la DMD.

En conclusion, je dirai que l'investissement R&D dans les maladies neuromusculaires va bien au-delà de ces maladies elles-mêmes. Il peut, en effet, contribuer à la lutte contre la dégénérescence musculaire et à la régénération musculaire, qui ont des sujets importants, notamment pour les personnes âgées alitées, en réanimation, etc. Ainsi, on peut considérer que les maladies rares constituent un laboratoire d'innovation thérapeutique pour des maladies plus fréquentes. Le poids économique des maladies rares n'est donc pas aussi lourd qu'on pourrait le penser *a priori*.

Échanges avec la salle

De la salle

Prenons l'exemple d'un essai thérapeutique dans le cadre duquel vous souhaitez utiliser une molécule ou un médicament développé par une entreprise privée, pour une série de

patients. Lorsque vous développez un partenariat avec une société de ce type, conservez-vous votre indépendance intellectuelle, et restez-vous maître du choix de la population et du mode d'administration de la molécule ? Dans le cadre de ces essais thérapeutiques, vous impose-t-on un certain nombre de choses qui ne correspondent pas exactement à ce que vous souhaiteriez ?

Christian HAMEL

En thérapie génique, le choix de la cohorte est relativement simple, parce que le nombre de patients est faible. La question de la propriété intellectuelle ne se pose pas lorsque nous sommes à l'origine de la fabrication des vecteurs. Pour d'autres types de traitement, la discussion est très difficile, car certaines sociétés demandent l'intégralité de la propriété intellectuelle.

De la salle

Les discussions peuvent être difficiles lorsque deux sociétés développent des molécules proches, avec une indication proche. Chacune a légitimement envie d'être la première sur le marché. Cette question devrait faire l'objet d'une saine réflexion.

Catherine LASSALE

Ce problème n'est pas spécifique aux maladies rares. En revanche ces dernières présentent une particularité quant au nombre limité d'experts. Les cliniciens, les évaluateurs, etc. étant aussi des experts, des conflits d'intérêts peuvent se poser au niveau du LEEM.

Conflits d'intérêts : Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Des centres de référence pour patients adultes atteints de cancers rares : un nouvel enjeu pour la cancérologie française

Jeanne-Marie Bréchet, Christine Bara

Institut national du cancer, 92513 Boulogne Billancourt, France

Correspondance :

Jeanne-Marie Bréchet, institut national du cancer, 52, avenue André-Morizet,
92513 Boulogne-Billancourt, France.
jmbrechet@institutcancer.fr

Disponible sur internet le :
10 mars 2010

Reference centres for adult patients with rare cancers: A new challenge for the French cancerology

Les cancers rares sont des cancers dont l'incidence annuelle est inférieure à 3/100 000 personnes. Par extension, les cancers dont la localisation particulière, le terrain, ou le sous-type histologique imposent une prise en charge hautement spécialisée sont inclus dans cette définition. Ainsi, le mélanome de siège oculaire, les cancers survenant au cours de la grossesse, les sarcomes des tissus mous (regroupant une cinquantaine de sous-types distincts) sont inclus dans ce groupe de tumeurs malignes rares.

Ces cancers posent des problèmes spécifiques, similaires à ceux des maladies rares :

- tout d'abord un problème diagnostique. En effet, la rareté du cas entraîne souvent une errance diagnostique de plusieurs semaines, voire un diagnostic erroné, avec un traitement inadéquat ;
- également un problème de prise en charge. Certaines équipes ont acquis une véritable expertise mais celle-ci n'est pas connue de tous et n'est pas accessible à tous. Les modalités d'un traitement par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou biothérapie ciblée relèvent d'une compétence qui n'est pas offerte à tous. Il n'existe pas de recommandations de bonne pratique pour ces cancers rares. L'accès aux thérapeutiques très innovantes est souvent réservé à quelques centres ;

- enfin, et surtout, la rareté de ces tumeurs, l'errance diagnostique et/ou thérapeutique sont des facteurs engendrant un sentiment de grande solitude et d'angoisse pour le patient et son entourage.

En s'appuyant sur la démarche élaborée dans le Plan maladies rares, l'Institut national du cancer (Inca) et la DHOS ont lancé en février 2009 un appel à projets visant à structurer l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares autour de réseaux de référence. Ces réseaux comprennent un centre de référence national, avec un coordonnateur à sa tête, et un centre de compétence par région (y compris dans les DOM-TOM).

Les réseaux de référence doivent apporter une réponse aux problèmes posés :

- organiser une double lecture anatomopathologique ; cette double lecture sera systématique pour tous les patients atteints de cancers rares et gratuite ;
- mettre en place une réunion de concertation multidisciplinaire de recours au niveau régional dans chaque centre de compétence, et au niveau national dans le centre de référence et structurer une filière de soins ;
- faciliter l'accès aux traitements très innovants, en encourageant la participation à des essais cliniques ;
- définir des recommandations de bonnes pratiques ;

- initier et coordonner des projets de recherche, fondamentale, translationnelle et clinique, et favoriser la collection de prélèvements tumoraux dans les centres de ressource biologique.
- constituer des bases de données permettant l'observation de ces cancers rares ;
- assurer l'information des patients, des familles, du grand public, et des soignants, en particulier via les sites de l'Inca et d'Orphanet, et assurer la formation des soignants ;

En 2009, les cancers rares suivants ont fait l'objet d'une structuration en centres de référence :

- **Sarcomes des tissus mous et des viscères :**
 - centre de référence clinique - centre régional de lutte contre le cancer centre Léon-Bérard, Lyon - coordonnateur : Pr Jean-Yves Blay.
 - Réseau de référence anatomopathologique - institut Bergonié, centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest - coordonnateur : Pr Jean-Michel Coindre.
- **Tumeurs oligodendrogiales de haut grade** – Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) - coordonnateur : Pr Jean-Yves Delattre.
- **Cancers de la thyroïde réfractaires** - Institut Gustave Roussy, Villejuif - coordonnateur : Pr Martin Schlumberger.
- **Cancers de la surrénale** - Hôpital Cochin, AP-HP - coordonnateur : Pr Xavier Bertagna.
- **Maladie de Von Hippel Lindau et prédispositions génétiques au cancer du rein** - Hôpital Bicêtre, AP-HP - coordonnateur : Pr Stéphane Richard.
- **Mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs rares du péritoine**
 - Centre de référence clinique des tumeurs rares du péritoine - centre hospitalier Lyon-Sud, centre hospitalier universitaire de Lyon - coordonnateur : Pr François Gilly.
 - Réseau de référence anatomopathologique des mésothéliomes malins pleuraux et des tumeurs rares du péritoine, centre hospitalier universitaire de Caen - coordonnateur : Pr Françoise Galateau-Sallé.
- **Tumeurs endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires**
 - Centre de référence clinique, hôpital de la Timone, Assistance publique - Hôpitaux de Marseille - coordonnateur : Pr Patricia Niccoli.

- Réseau de référence anatomopathologique des tumeurs endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires, hôpital Edouard-Herriot, centre hospitalier universitaire de Lyon - coordonnateur : Pr Jean-Yves Scoazec.

- **Maladies trophoblastiques gestationnelles** - centre hospitalier Lyon-Sud, centre hospitalier universitaire de Lyon, coordonnateur : Pr Daniel Raudrant.

En 2010 et 2011, dans le cadre du nouveau plan cancer, la labellisation d'autres centres de référence pour cancers rares (ou groupes de cancers rares) sera poursuivie.

Échanges avec la salle

Catherine LASSALE

Il est appréciable que l'Inca se soit organisé pour prendre en compte de façon volontariste les cancers rares. Dans les médicaments désignés orphelins, la part du cancer est importante. Vous n'avez pas du tout parlé de l'hématologie qui constitue, pour les industriels, une partie très importante des médicaments orphelins.

Jeanne-Marie BRECHOT

Il existe effectivement beaucoup de médicaments orphelins en hématologie, mais pour le moment, la structuration s'organise autour des tumeurs malignes solides.

Gert-Jan VAN OMMEN

En Hollande, il est beaucoup plus facile de mener des recherches sur le cancer que sur d'autres maladies rares, car la commission éthique donne beaucoup plus facilement son accord pour des traitements destinés à des gens qui n'ont plus que quelques années à vivre que pour des traitements destinés à des jeunes, qui devront être traités durant toute leur vie. Cela explique pourquoi les financements du gouvernement pour des essais thérapeutiques sur le cancer sont bien supérieurs à ceux alloués aux autres maladies rares.

Catherine LASSALE

Il est vrai aussi qu'il est peut-être beaucoup plus facile, à partir d'un type de cancer, de développer le médicament dans d'autres types de cancer.

Conflits d'intérêts : aucun.

Quel peut être l'impact des nouvelles technologies pour les maladies rares ? Focus sur les thérapies génique et cellulaire

Marc Peschanski

Inserm/UEVE UMR861, I-Stem Genopole Campus 1, 5, rue Henri-Desbruères,
91030 Evry cedex, France

Correspondance :

Marc Peschanski, Inserm/UEVE UMR861, I-Stem Genopole Campus 1,
5, rue Henri-Desbruères, 91030 Evry cedex, France.
Igrannec@istem.fr

Disponible sur internet le :
20 mars 2010

What may be the impact of new technologies for rare diseases? Focus on gene and cell therapy

Je vais vous montrer, au travers d'un exemple, comment l'association entre maladies rares – en particulier d'origine génétique – et thérapies innovantes peut faire progresser assez rapidement le travail vers la thérapeutique en général. On peut vraiment considérer que les maladies rares constituent un laboratoire pour les thérapies innovantes. J'ai choisi l'exemple de la maladie de Huntington, à travers laquelle je vous présenterai une série de thérapies innovantes applicables à cette maladie, en me focalisant sur les outils biologiques de ces thérapies.

On peut envisager une thérapie génique substitutive dans un certain nombre de maladies déficitaires. La maladie de Huntington n'est pas une maladie déficiente, mais une maladie avec gain de fonction, liée à une répétition de triplets CAG. Chez une personne saine, on compte généralement 15 à 20 répétitions CAG dans le gène de la huntingtine ; chez le malade, il y a plus de 36 répétitions pour atteindre une zone pathologique. Celle-ci aboutit à un gain de fonction, qui se traduit par un désordre toxique lié à la présence de la huntingtine mutée. Dans ce cas, une thérapie génique substitutive n'est pas envisageable, puisqu'il ne s'agit pas de remplacer le

gène déficient par un autre gène, mais plutôt d'interdire au gène toxique d'agir.

La maladie de Huntington se traduit par une dégénérescence au cœur du cerveau dans les régions du striatum. Il y a 20 ans, lorsqu'on ne connaissait pas le gène de la huntingtine, ni les mécanismes neurobiologiques sur lesquels s'appuie la pathologie, la première réaction que l'on avait face à cette description anatomopathologique était de se demander ce qu'on pouvait faire pour ces maladies. On pouvait essayer de protéger le striatum avant qu'il ne dégénère de cette façon, puisque la maladie apparaît assez tardivement, à partir de 35–40 ans. À cette époque, on essayait donc de « protéger contre la mort ». On pouvait également essayer de remplacer ces neurones et de faire des greffes pour essayer de remplir le vide et de retrouver une certaine structuration dans le cerveau.

On a essayé ces deux techniques. Les thérapies innovantes sont encore orientées vers ces deux voies, même si notre compréhension, par identification du gène et de quelques mécanismes moléculaires, ouvre d'autres pistes, c'est-à-dire des pistes « intelligentes », construites sur la réalité de la pathologie. Lorsqu'on réalise des thérapies innovantes substitutives ou protectrices, on fait quelque chose de relativement grossier.

Comme la mutation du gène est une répétition de triplets, on a cherché à savoir comment lui interdire de fonctionner. Comment interdire à un allèle chromosomique de fonctionner alors qu'un autre est parfaitement indispensable car il ne faut pas priver un malade de toute production de huntingtine. De nombreuses recherches ont été menées sur ce sujet. À la fin des années 1990, est arrivée l'interférence ARN. On s'est alors demandé comment réaliser une interférence ARN spécifique sur l'allèle muté. Cette dernière ne diffère de l'allèle normal que par une répétition de triplets (d'un côté, il y en a 17 ; de l'autre, il y en a 45). Les professionnels de l'interférence ARN nous ont très rapidement fait savoir qu'ils n'arriveraient pas à faire cela, car il y aurait des boucles et le travail ne serait pas suffisamment précis pour atteindre l'allèle muté ; en outre ils ne peuvent pas déborder de la zone normale de répétition de triplets. Beverley Davidson aux États-Unis et Nicole Déglon en Suisse se sont alors dit que les allèles étaient différents en raison des *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP), qui peuvent servir à réaliser des interférences ARN spécifiques d'un allèle ou de l'autre. Lorsqu'on l'identifie un allèle muté, on va chercher l'autre pour voir si les polymorphismes sont identiques ; s'ils diffèrent, on a alors la possibilité d'agir avec une interférence ARN. Cette technique, déjà à l'étude chez les animaux, constitue peut-être la thérapeutique de demain pour des pathologies de ce genre.

Lorsqu'on a identifié le gène, on a essayé de trouver des moyens intelligents de lutter contre la maladie de Huntington. À cette époque, les neurobiologistes venaient d'aboutir à un certain nombre d'identifications de voies de mort – toujours utilisées par les chercheurs pour la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer – mises en jeu par différents agents et qui aboutissent à la dégénérescence des neurones. Parmi ces voies figurent l'entrée du calcium, l'action inhibitrice sur la mitochondrie, l'activation des caspases, etc.

Contre tout cela, on peut imaginer une pharmacologie dirigée. Dès que nous avons eu les souris, des tests ont été réalisés. Au moins 25 molécules différentes, correspondant à des classes de bloqueurs, par exemple, du récepteur MNDa, ont été essayées en vain. Rien n'a fonctionné à partir de cette recherche, alors qu'elle était *a priori* intelligente sur les voies de mort. Ce résultat est probablement dû au fait que chaque pathologie dégénérative – en particulier neurodégénérative – a ses propres circuits, qui empruntent leurs propres voies ; cela explique pourquoi un médicament unique ne peut pas fonctionner. Ce qui a pu être identifié chez la souris n'a donc jamais fonctionné chez l'homme.

Comme la solution de la molécule pharmacologique n'a pas abouti, une autre voie a été explorée. Elle a consisté à agir sur les cytokines protectrices contre la mort. On a alors commencé à travailler sur des protéines anti-apoptotiques à différents niveaux. Pour administrer ces protéines à l'intérieur du cerveau, on a utilisé la thérapie génique, qui peut constituer une forme

de galénique, et ce pour des pathologies qui ne se limitent pas aux maladies rares, et qui nécessitent l'apport d'une protéine dans un milieu ciblé. Après avoir réalisé un certain nombre de travaux expérimentaux chez le singe, nous avons mené une étude clinique en collaboration avec Patrick Aebischer (EPFL) et Philippe Hantraye (CEA). Nous avons utilisé des biopolymères, à l'intérieur desquels nous avons placé des cellules de hamster que nous avons génétiquement modifiées pour qu'elles produisent une cytokine présentant un effet potentiellement protecteur pour les neurones du striatum (CNTF). Après avoir implanté ces polymères dans le cerveau du macaque, nous avons réalisé un essai clinique au CHU Henri-Mondor, en collaboration avec l'équipe de Patrick Aebischer. Dans le cadre de cet essai, nous avons implanté 4 capsules – contenant des cellules productrices de CNTF – chez 6 patients pendant 2 ans. Dans un premier temps, nous avons observé qu'il n'y avait pas d'effets indésirables ; nous avons poursuivi nos recherches en analysant ce qui sortait des capsules tous les six mois. En 2 ans, nous avons donc analysé successivement 4 capsules, et avons ainsi pu regarder comment les patients avaient réagi en fonction du résultat biologique obtenu à la sortie des capsules.

Nous n'attendions pas d'effet clinique de cet essai de tolérance, accordé par l'AFSSAPS chez un petit nombre de patients. Nous n'avons effectivement pas observé un tel effet, mais nous avons cependant noté des améliorations électrophysiologiques lorsque les capsules contenaient encore, à leur sortie après six mois, des cellules productrices de CNTF. Ce travail intéressant, qui a abouti à une publication, s'est brutalement arrêté lorsque la société productrice des polymères a cessé de fonctionner. Cet arrêt, qui est intervenu en 2002, a clairement révélé le fait que le secteur public était alors totalement incapable de faire ce que font les industriels lorsqu'ils élaborent un produit de ce type. La situation était d'autant plus problématique que les brevets étaient protégés, et que nous n'avions pas la possibilité de les reprendre. Lorsque cette société a fermé cette partie de son activité, le reste ayant été repris par une société américaine, nous avons été dans l'incapacité de poursuivre cette étude.

Concernant les thérapeutiques innovantes, je vous ai parlé de neuroprotection. Il existe également une technique de substitution de cellules. Un striatum normal constitue un relais pour toutes les voies, venant du cortex frontal et préfrontal, qui irriguent les autres domaines du cortex cérébral, ou du cerveau en général. Du fait de la dégénérescence d'un neurone, ce relais va s'arrêter de fonctionner ; les voies ne vont alors plus faire circuler les messages. Comme des cellules dégénéraient, on les a remplacées par des cellules prélevées chez les fœtus au cours d'interruptions volontaires de grossesses. Une étude de phase II multicentrique est en cours au niveau européen ; elle concerne une soixantaine de patients greffés. Les résultats obtenus ne sont pas négligeables puisqu'un patient a pu de nouveau marcher. Quelques mois après la greffe, une reprise de la

maladie a malheureusement été observée. Cette évolution est liée au fait que la greffe est intervenue dans un cerveau très hypométabolique, sur une zone correspondant à 10–15 % de la zone qui aurait dû être remplacée par des cellules métaboliquement actives. Or nous ne disposions pas suffisamment de matériel fœtal pour pouvoir greffer ce patient.

L'étude multicentrique qui a débuté en 2002 est toujours en cours. En 7 ans, nous n'avons greffé que 60 patients, alors qu'on compte 300 nouveaux cas de maladie de Huntington par an, car la logistique est beaucoup trop lourde pour pouvoir réaliser des greffes optimales chez ces patients. Pour gérer ce problème logistique, nous essayons de créer une banque de cellules à la demande, à partir de cellules souches embryonnaires, capables de prolifération indéfinie et pluripotente, c'est-à-dire capables de différenciation dans n'importe quel phénotype de notre organisme. Je précise que je n'oublie nullement les cellules souches pluripotentes induites (iPS), qui intéressent actuellement la moitié de mon institut.

Au cours de ces dernières années, Anselme Perrier et son équipe ont fait en laboratoire ce que le fœtus fait naturellement en huit semaines, en prenant des cellules souches embryonnaires. Pour cela, ils ont dû retrouver l'ensemble des « recettes de cuisine » que la nature utilise pour faire passer une cellule qui pourrait donner de l'os, du cheveu, du muscle, etc. à du neurone du striatum capable de remplacer les neurones qui dégénèrent dans la maladie de Huntington. Cette reconstitution de parcours nécessite l'utilisation de cytokines, des milieux de cultures, des co-cultures. Le résultat a été satisfaisant puisque cette expérience a permis d'obtenir un clone de cellules souches embryonnaires, entièrement indifférenciées. 20 jours plus tard, on a obtenu des plaques neurales, présentant des marqueurs de précurseurs neuronaux. Après quelque temps, sont apparus des progéniteurs GABAergiques, puis vers des neurones DARPP-32, c'est-à-dire marqués par un marqueur spécifique du striatum.

On a ensuite évolué vers le développement préclinique, en procédant à une xénogreffe chez le rongeur. Cette expérience a permis de développer de nombreuses cellules DARPP-32 à partir des cellules souches embryonnaires dans le cerveau d'un rat immunodéprimé. Avec Philippe Hantraye, nous sommes maintenant en train d'avancer vers l'homme, en procédant à des allogreffes de singe à singe. Nous obtiendrons ainsi des résultats d'efficacité, avec des protocoles très voisins que nous espérons pouvoir appliquer chez l'homme d'ici 2012. Cette thérapeutique innovante nous permet, grâce au passage en laboratoire, d'avoir potentiellement à la demande le nombre de cellules, de qualité voulue, pour aller chez l'homme.

Parallèlement, nous avons essayé d'utiliser des cellules souches embryonnaires quasi identiques pour revenir à la pharmacologie. Il existe en effet un fossé entre un geste chirurgical assez invasif et des traitements pharmacologiques qui peuvent être protecteurs. Nous aimerions pouvoir ne pas traiter nos patients après le déclenchement de la maladie, mais leur donner les moyens de combattre suffisamment la maladie pour qu'ils ne la déclenchent jamais. Pour cela, nous nous sommes arrêtés à des cellules souches particulières tirées d'embryons du diagnostic préimplantatoire. Ces cellules porteuses de la maladie de Huntington ou d'une autre maladie monogénique sont éliminées au cours d'une fécondation *in vitro*, car les couples venus demander le diagnostic préimplantatoire ne voulaient évidemment pas d'enfants atteints de ces pathologies : c'est pourquoi ils demandaient un diagnostic préimplantatoire.

Avec Stéphane Viville à Strasbourg, nous avons réalisé un certain nombre de lignées de cellules souches embryonnaires porteuses de pathologies. Nous avons mis les dites cellules en différenciation pour obtenir des populations homogènes, avec lesquels nous pouvons identifier des anomalies liées à la mutation. Celles-ci constituent des biomarqueurs, qui vont devenir des *read-out*, utilisés pour le criblage à haut débit – bien connu des industriels. Ce criblage inclut un test des cellules portant le même marqueur de pathologie, ainsi qu'un test du plus grand nombre possible de molécules. Nous avons commencé par 1200 molécules, et sommes en train de passer à 5000 ; nous irons ensuite au-delà puisque nos machines permettent de cribler jusqu'à plusieurs centaines de milliers de composés. Ainsi, nous allons chercher des molécules candidates, qui vont normaliser ces anomalies liées à la mutation dans ces cellules porteuses de la pathologie qui exprime ces anomalies. Dans les cellules de la maladie de Huntington ou de la myotonie dystrophique, on trouve ainsi des anomalies ; ces stigmates de pathologie peuvent être utilisés comme *read-out*. Les thérapeutiques innovantes rassemblent de multiples voies que les laboratoires développent à partir de leurs connaissances sur les mécanismes et sur la physiopathologie, mais aussi à partir d'idées venant totalement de l'extérieur, mais qui paraissent applicables à une pathologie. En pharmacologie, de grandes techniques permettent de cribler très vite et très bien un grand nombre de molécules chimiques offrant encore aujourd'hui les plus grandes possibilités de développement thérapeutique.

Conflits d'intérêts : aucun.

Bassin méditerranéen : pour le développement de nouveaux partenariats[☆]

Mediterranean Basin: For the development of new partnerships

La première question abordée dans le cadre de cet atelier était de savoir s'il fallait élargir les partenariats aux pays d'autres régions (ex : Afrique Noire). Les pays de la Méditerranée présentent, malheureusement, un très grand nombre de maladies génétiques rares en raison de la consanguinité. Cette prévalence élevée se retrouve dans d'autres régions. Le Professeur Gérard Lefranc a ainsi expliqué que le gène de la dystrophie des ceintures a été découvert à La Réunion grâce à l'analyse de familles consanguines.

Les participants ont suggéré que les collaborations ne soient pas seulement ouvertes aux pays francophones. Avec Giovanni Romeo, nous venons justement de déposer un projet visant à associer les différents pays de la région méditerranéenne, en ne nous limitant pas aux pays francophones.

Par ailleurs, il a été rappelé lors de cet atelier qu'il fallait aussi trouver des collaborateurs. Se pose alors la question de l'intérêt que portent les scientifiques aux pathologies rares rencontrées en plus grand nombre dans certaines régions pour les raisons évoquées ci-dessus. Une solution qui a été proposée lors de l'atelier consiste à rechercher des financements pour attirer des médecins et des collaborateurs ayant une expérience dans les bases de données et l'analyse de dossiers de malades.

Les recommandations suivantes ont été formulées au cours de cet atelier :

- mettre les professionnels en relation, notamment grâce à la collaboration des associations de patients ;
- utiliser Eurordis pour développer la communication entre les groupes européens ;
- mettre en place un forum de discussion entre malades, en levant les problèmes de langue ;

- affilier à Orphanet des réseaux existants dans les pays en voie de développement ;
- créer des bases de données communes (clinique et recherche), les mettre à jour régulièrement et les simplifier (ex : sur la base de données du syndrome de Rett, les familles font part de leurs expériences ; une base de données d'échanges entre malades atteints de sclérodémie a permis aux médecins de découvrir une symptomatologie) ;
- ouvrir les partenariats aux autres régions ;
- ne pas oublier les cliniciens dans les publications (ex : charte de publication) ;
- faciliter le transport des matériaux biologiques entre les pays ;
- protéger les familles des essais thérapeutiques non éthiques et permettre aux familles participant aux essais de bénéficier de la thérapeutique.

En fin d'atelier, deux questions ont été posées. Quid de la politique de la France pour les maladies rares, qui sont fréquentes dans d'autres pays (ex : hémoglobinopathies, drépanocytose, etc.) ? Comment les gens de la Méditerranée conçoivent et vivent la maladie par rapport aux gens du Nord ?

Intervention de René Thomas

Les liens sont forts entre les différentes communautés médicales des pays méditerranéens. Il appartient aussi aux laboratoires de faire vivre le corps médical de ces pays, et de ne pas les oublier lorsqu'on organise des événements. Il ne faut pas non plus oublier les patients pour les essais cliniques, car ces territoires sont dotés de CRO fiables.

Conflits d'intérêts : aucun.

André Mégarbané

Unité de génétique médicale, faculté de médecine, université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban

Correspondance : André Mégarbané,
Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.
megarbane@usj.edu.lb

Disponible sur internet le : 10 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.019

[☆] La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme).

Les leçons à tirer des premiers succès thérapeutiques pour combattre les maladies rares^{*}

Lessons learned from the first therapeutic success stories against rare diseases

L'objectif de cet atelier était de présenter des exemples de réussites d'entreprise dans le domaine des maladies rares. Nous avons retenu trois exemples, mais il en existe bien d'autres, car les modèles sont multiples.

Genzyme

Dans la maladie de Gaucher, puis d'autres maladies lysosomales (maladie de Fabry, MPS1, maladie de Pompe), tout a débuté avec des chercheurs qui ont extrait l'enzyme défaillante. Dans un cadre initial de type académique, s'est posée la question de pouvoir produire l'enzyme en question, extraite de placenta (20 000 placentas sont nécessaires pour traiter un patient pendant un an). Des chercheurs académiques ont donc décidé de monter un outil industriel. C'est alors qu'ils ont découvert le monde de l'entreprise, avec notamment ses questions de financement, de construction d'équipe, etc.

Entre la phase de développement de l'enzyme et la mise sur le marché, 10 ans se sont écoulés. Pour générer du chiffre d'affaires au cours de cette période, Genzyme a procédé à plusieurs acquisitions. Cette société a ainsi pu survivre jusqu'à ce que son véritable business apparaisse (Cerezyme). Aujourd'hui, Genzyme se porte très bien. Cet exemple de réussite montre qu'on peut passer d'une maladie à une autre, pour ensuite se tourner éventuellement vers des pathologies courantes.

Au cours de l'atelier, un certain nombre de questions clés ont été abordées sur ce modèle de construction d'entreprise. Le problème de la production était très complexe, car les produits utilisés par Genzyme sont d'origine biologique. Avec des coûts de production élevés, cette société a dû s'interroger sur la construction du coût de revient et du prix pour la communauté. Pour ma part, j'ai noté que cette société s'est développée aux États-Unis, dans une ambiance assez différente de ce que nous connaissons en Europe. Le démarrage de Genzyme aux États-Unis aurait été probablement différent en Europe.

De ce premier exemple, on peut tirer trois enseignements : le succès est exception ; la persévérance est essentielle ; la création de revenus annexes est nécessaire pendant la phase de développement.

Addmedica

Le cœur de métier de cette société française est le traitement de la drépanocytose. Son histoire est à l'opposé de celle de Genzyme. En effet, la société américaine est partie de recherche fondamentale pour aller vers les besoins des patients, puis vers le marché ; de son côté, Addmedica est partie du marché pour remonter ensuite vers un *pipeline* de produits.

Addmedica a été créée par quelques personnes qui venaient d'une autre entreprise, et souhaitaient se consacrer au développement de traitements de maladies rares, et ce pour des raisons idéologiques et affectives.

Et là, on voit bien que les motivations pour s'intéresser aux maladies rares sont variées :

1. les maladies rares constituent un business comme un autre ;
2. une « big pharma » peut aussi chercher à développer des produits dans ce domaine pour des raisons d'image, de communication interne et de responsabilité sociétale. Les entreprises de la santé ne sont pas des entreprises comme les autres, car elles traitent de la vie des gens ;
3. une troisième raison est idéologique, ou éthique, à condition bien évidemment de créer une entreprise viable et rentable. Cette motivation n'est pas courante ; il convient donc de rendre hommage aux professionnels d'Addmedica.

Pour créer cette entreprise, il a d'abord fallu réunir les fonds. Ses créateurs souhaitaient uniquement fonctionner sur fonds privés. Ils ont donc dû très rapidement générer du chiffre d'affaires. Ils ont trouvé des opportunités dans le dispositif médical. Ainsi leur premier produit était un liquide de conservation d'organes ; ils ont ensuite développé un régénérateur du derme, puis un pansement innovant. Le chiffre d'affaires ainsi réalisé leur a permis d'obtenir des prêts.

Dans un second temps, ils se sont lancés dans le développement d'un produit innovant (Siklos) pour une maladie rare.

Cet exemple de réussite souligne l'importance de réaliser, dès le démarrage, un chiffre d'affaires – dans un business qui peut être différent du business visé initialement – pour pouvoir être par la suite attractif pour les financeurs. On voit aussi que l'aide du COMP a été d'un grand apport pour cette société. Par ailleurs les créateurs d'Addmedica considèrent que le *risk management plan* constitue un outil intéressant. En revanche, ils s'interrogent sur l'accès aux médicaments en Europe. Le fait que certains pays puissent ne pas accepter le prix moyen de leurs médicaments est un problème. Ils plaident ainsi pour l'évaluation du service médical rendu centralisé au niveau européen.

Trophos

Pour développer des produits innovants dans l'amyotrophie spinale infantile (ASI) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA), des chercheurs académiques ont créé la société Trophos. Leurs produits sont en cours de développement. Nous espérons que cette société constituera très bientôt une *success story*.

^{*} La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme). Co-animaient également l'atelier : René Thomas (Genzyme), Bernard Dauvergne (Addmedica) et Rebecca Pruss (Trophos).

Trophos a levé 60 millions d'euros de fonds, par le biais de *venture capital*, d'organismes publics (ANR, OSEO) et de l'AFM. Cette entreprise a aujourd'hui 10 ans, mais ne génère toujours pas de chiffre d'affaires. La stratégie des créateurs de cette entreprise n'a pas été, pour sécuriser sa survie, de générer du chiffre d'affaires avant le développement de leurs produits innovants. Ils considèrent que le grand atout de leur société est d'avoir utilisé toutes les aides disponibles pour les « biotech » et d'avoir bénéficié pleinement des relations avec les associations de patients. On peut considérer que ce modèle est assez risqué au niveau financier.

Intervention de René Thomas

Il est vrai que générer du chiffre d'affaires immédiatement, même s'il ne relève pas de l'axe principal d'activité de la société, est judicieux, car cela permet notamment d'obtenir des prêts. Les dirigeants de la société doivent cependant veiller à ne pas s'écarter de leur objectif premier.

Conflits d'intérêts : aucun.

Gilles Roche

Eurobiomed, c/CMCI ,2, rue Henri-Barbusse , 13001 Marseille, France

Correspondance : Gilles Roche,
8, rue des Aires, 34430 Saint-Jean-de-Védas, France.
gillesroche@free.fr

Disponible sur internet le : 9 avril 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.028

Les tests diagnostiques dans les maladies rares : évolutions technologiques nécessaires^{*}

Diagnostic tests in rare diseases: Technological developments needed

Quels sont les enjeux actuels pour le diagnostic biologique des maladies rares liées à l'offre disponible de tests ? Pour traiter cette première question, nous sommes partis du constat qu'en France – et dans d'autres pays – la mise en place des tests avait notamment été modulée par des aspects de prévalence de

maladies rares – plus la maladie était fréquente, plus les tests avaient été développés. Suite au transfert de découvertes dans un contexte de recherche, les tests avaient aussi conduit à des applications diagnostiques, avec parfois un contexte local dans lequel un laboratoire Inserm et un laboratoire hospitalier prenaient le « relais » de la découverte pour offrir les tests. Pour ce qui concerne les tests génétiques, l'offre est également modulée par l'utilité des tests diagnostiques (ex : confirmation de diagnostic, pronostic, dépistage, etc.).

Très rapidement, il a été constaté au cours de cet atelier que dans l'immense majorité des cas, les stratégies de diagnostic mises en œuvre reposaient sur des tests diagnostiques développés à façon essentiellement par le secteur hospitalier public, voire le secteur hospitalo-universitaire. Dans ce contexte, il est apparu important de sensibiliser les industriels sur la nécessaire standardisation des tests et des pratiques pour assurer un accès aux soins équitable en France et à l'étranger. Ainsi les industriels pourraient développer des kits diagnostiques pour homogénéiser les pratiques.

Deux niveaux d'analyse existent dans les tests diagnostiques. Le niveau 1 consiste à dépister la majorité des sujets atteints par une maladie ; c'est à ce niveau que nous avons besoin de solliciter les industriels. Une trousse diagnostique pourrait, par exemple, contenir tous les éléments nécessaires au séquençage d'un gène. Au niveau 2 de l'analyse, une expertise et une veille technologique particulière sont nécessaires pour rechercher les anomalies non détectées au niveau 1 et porter un diagnostic.

La demande des académiques aux industriels pour développer une trousse diagnostique a fait apparaître la notion de processus de marquage CE de ladite trousse. En outre, il a été constaté que l'immense majorité des réactifs utilisés était « *for research use only* » ; toute la responsabilité de la méthodologie repose donc sur les équipes chargées de développer les tests à façon en utilisant des réactifs avec lesquels elles ne sont pas censées faire du diagnostic. Actuellement, nous n'avons pas d'autres solutions.

Nous avons ensuite discuté, au cours de cet atelier, du rôle de régulation des autorités sanitaires et de l'encadrement légal pour la réalisation de tests, notamment de tests génétiques (ex : agréments, autorisations, etc.). Au cours de nos échanges est survenue une ambiguïté sur ce qui était fait dans les unités Inserm qui pouvait éventuellement déboucher sur du diagnostic, et sur ce qui était réalisé dans les laboratoires hospitaliers ou hospitalo-universitaires. Rappelons que dès lors qu'une analyse donne lieu à un rendu de résultats à un patient, celle-ci doit être réalisée dans des locaux autorisés et que le compte rendu de résultat doit être signé par au moins un praticien agréé.

Un autre sujet de discussion a porté sur le recensement des tests et des besoins de développement. Les participants à l'atelier ont rappelé que certains tests n'étaient pas offerts en France. Compte tenu de la spécificité des maladies rares, il

^{*} La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme). Co-animaient également l'atelier : Marc Delpéch (Inserm - Hôpital Cochin), Franck Molina (SysDiag), Daniel Nerson (Genomic Vision) et Anne-Françoise ROUX (CHU de Montpellier).

Trophos a levé 60 millions d'euros de fonds, par le biais de *venture capital*, d'organismes publics (ANR, OSEO) et de l'AFM. Cette entreprise a aujourd'hui 10 ans, mais ne génère toujours pas de chiffre d'affaires. La stratégie des créateurs de cette entreprise n'a pas été, pour sécuriser sa survie, de générer du chiffre d'affaires avant le développement de leurs produits innovants. Ils considèrent que le grand atout de leur société est d'avoir utilisé toutes les aides disponibles pour les « biotech » et d'avoir bénéficié pleinement des relations avec les associations de patients. On peut considérer que ce modèle est assez risqué au niveau financier.

Intervention de René Thomas

Il est vrai que générer du chiffre d'affaires immédiatement, même s'il ne relève pas de l'axe principal d'activité de la société, est judicieux, car cela permet notamment d'obtenir des prêts. Les dirigeants de la société doivent cependant veiller à ne pas s'écarter de leur objectif premier.

Conflits d'intérêts : aucun.

Gilles Roche

Eurobiomed, c/CMCI ,2, rue Henri-Barbusse , 13001 Marseille, France

Correspondance : Gilles Roche,
8, rue des Aires, 34430 Saint-Jean-de-Védas, France.
gillesroche@free.fr

Disponible sur internet le : 9 avril 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.028

Les tests diagnostiques dans les maladies rares : évolutions technologiques nécessaires^{*}

Diagnostic tests in rare diseases: Technological developments needed

Quels sont les enjeux actuels pour le diagnostic biologique des maladies rares liées à l'offre disponible de tests ? Pour traiter cette première question, nous sommes partis du constat qu'en France – et dans d'autres pays – la mise en place des tests avait notamment été modulée par des aspects de prévalence de

maladies rares – plus la maladie était fréquente, plus les tests avaient été développés. Suite au transfert de découvertes dans un contexte de recherche, les tests avaient aussi conduit à des applications diagnostiques, avec parfois un contexte local dans lequel un laboratoire Inserm et un laboratoire hospitalier prenaient le « relais » de la découverte pour offrir les tests. Pour ce qui concerne les tests génétiques, l'offre est également modulée par l'utilité des tests diagnostiques (ex : confirmation de diagnostic, pronostic, dépistage, etc.).

Très rapidement, il a été constaté au cours de cet atelier que dans l'immense majorité des cas, les stratégies de diagnostic mises en œuvre reposaient sur des tests diagnostiques développés à façon essentiellement par le secteur hospitalier public, voire le secteur hospitalo-universitaire. Dans ce contexte, il est apparu important de sensibiliser les industriels sur la nécessaire standardisation des tests et des pratiques pour assurer un accès aux soins équitable en France et à l'étranger. Ainsi les industriels pourraient développer des kits diagnostiques pour homogénéiser les pratiques.

Deux niveaux d'analyse existent dans les tests diagnostiques. Le niveau 1 consiste à dépister la majorité des sujets atteints par une maladie ; c'est à ce niveau que nous avons besoin de solliciter les industriels. Une trousse diagnostique pourrait, par exemple, contenir tous les éléments nécessaires au séquençage d'un gène. Au niveau 2 de l'analyse, une expertise et une veille technologique particulière sont nécessaires pour rechercher les anomalies non détectées au niveau 1 et porter un diagnostic.

La demande des académiques aux industriels pour développer une trousse diagnostique a fait apparaître la notion de processus de marquage CE de ladite trousse. En outre, il a été constaté que l'immense majorité des réactifs utilisés était « *for research use only* » ; toute la responsabilité de la méthodologie repose donc sur les équipes chargées de développer les tests à façon en utilisant des réactifs avec lesquels elles ne sont pas censées faire du diagnostic. Actuellement, nous n'avons pas d'autres solutions.

Nous avons ensuite discuté, au cours de cet atelier, du rôle de régulation des autorités sanitaires et de l'encadrement légal pour la réalisation de tests, notamment de tests génétiques (ex : agréments, autorisations, etc.). Au cours de nos échanges est survenue une ambiguïté sur ce qui était fait dans les unités Inserm qui pouvait éventuellement déboucher sur du diagnostic, et sur ce qui était réalisé dans les laboratoires hospitaliers ou hospitalo-universitaires. Rappelons que dès lors qu'une analyse donne lieu à un rendu de résultats à un patient, celle-ci doit être réalisée dans des locaux autorisés et que le compte rendu de résultat doit être signé par au moins un praticien agréé.

Un autre sujet de discussion a porté sur le recensement des tests et des besoins de développement. Les participants à l'atelier ont rappelé que certains tests n'étaient pas offerts en France. Compte tenu de la spécificité des maladies rares, il

^{*} La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme). Co-animait également l'atelier : Marc Delpéch (Inserm - Hôpital Cochin), Franck Molina (SysDiag), Daniel Nerson (Genomic Vision) et Anne-Françoise ROUX (CHU de Montpellier).

paraît indispensable de se placer dans un contexte européen, voire international. Le recensement de tests et des besoins est réalisé et s'améliore d'année en année, grâce aux bilans transmis par les laboratoires hospitaliers aux autorités sanitaires, aux réseaux de laboratoires qui réalisent ces tests diagnostiques soutenus par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), aux associations de patients et à Orphanet qui communique beaucoup sur l'offre de tests.

L'essentiel de l'atelier a été consacré à cette première question. C'est pourquoi j'en ai fait une restitution plus détaillée.

Ensuite, nous avons discuté des enjeux liés à la réforme de la biologie médicale, avec la loi HPST. Ce sujet nous a amenés à évoquer un certain nombre de difficultés qui se présentent lorsqu'on réalise un diagnostic de maladie rare. Celles-ci portent notamment sur l'accréditation, le financement des actes, la nomenclature, la facturation, etc. Des participants ont rappelé que certains actes hors nomenclature étaient directement facturés aux patients pour financer les tests diagnostiques. Cette pratique nous pose beaucoup de difficultés, car au niveau 2 d'analyse, on engage des opérations complexes et coûteuses qui nous semblent difficilement finançables par facturation directe. Il faudrait donc disposer d'un autre système. Par ailleurs, nous avons très rapidement abordé le problème de démographie et de formation des biologistes et des médecins. La structuration de l'offre de tests en France, l'information sur les filières de soins dans les maladies rares est apparue comme un sujet essentiel. Les questions soulevées par l'assemblée ont révélé une confusion totale entre le Centre de Référence clinique et le laboratoire qui réalise des analyses à la demande du Centre de Référence, du Centre de Compétence ou d'autres centres. S'il peut exister un historique commun entre le laboratoire et les centres cliniques, on constate généralement que ces divers organismes sont implantés dans des villes différentes. Leur fonctionnement est donc distinct.

Un autre problème d'information porte sur la filière de soins. Ce point a été soulevé par une représentante d'une association qui s'interrogeait sur la capacité de son médecin généraliste ou de son pédiatre à trouver le bon interlocuteur capable de réaliser les tests adaptés. Une solution consisterait sans doute à mieux faire connaître Orphanet, qui est sous-utilisé. En outre, il serait judicieux que le corps médical se forme davantage pour mieux connaître les filières de soins, et pouvoir ainsi orienter leurs patients avec précision et efficacité.

Des échanges ont porté sur la nécessité de sortir du niveau national pour aller au niveau européen, voire au-delà, et d'organiser l'offre des tests au niveau européen.

Concernant les évolutions technologiques, a été mentionnée la notion de tests très rapides à réaliser en tube unique, utilisant de nouvelles approches technologiques. A alors été soulignée, la nécessité de recourir à des aides à l'interprétation, notamment sous forme de logiciels, pour faciliter la mise en œuvre d'une médecine personnalisée.

Dans une perspective futuriste, la notion de tests de dépistage à très bas coût – éventuellement réalisable par le patient lui-même – a été évoquée. Franck Molina nous a expliqué que cette direction suscitait l'intérêt de nombreux industriels. Ces tests, sans doute peu intéressants en termes de diagnostic, seraient performants en termes de dépistage.

En fin d'atelier, un certain nombre de messages clés ont été adressés au secteur pour mieux servir les malades à un coût acceptable. La notion de coût acceptable ne peut s'appliquer qu'aux analyses de niveau 1, car on ne connaît pas *a priori* le coût d'une analyse de niveau 2. Dans ce contexte, un nouveau système – autre qu'économique (T2A, facturation à l'acte) – devra donc être mis en place. En outre une évaluation doit être menée pour montrer l'impact médico-socio-économique positif des tests (prévention) et dégager les fonds nécessaires à pérenniser une activité, qui n'est quasiment pas prise en charge. Pour aboutir à ce type de diagnostic (niveau 2), on fonctionne souvent selon un mode « recherche ».

Intervention de René Thomas

Il est certain que les entreprises du médicament vont de plus en plus se devoir se lier aux entreprises qui mettent au point les tests, car les traitements de demain seront spécifiquement adressés à des patients présentant un certain type de mutation.

Conflits d'intérêts : aucun.

Philippe Khau Van Kien¹

¹Laboratoire de génétique moléculaire, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France

Correspondance : Philippe Khau Van Kien, Laboratoire de génétique moléculaire, UFR médecine site Nord UPM/IURC, CHU de Montpellier, 640, avenue du Doyen-Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France. p-khau_van_kien@chu-montpellier.fr

Disponible sur internet le : 29 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.022

Problèmes des petites séries : quelles pistes d'amélioration ? ☆

Small series's problems: Which tracks of improvement?

Les problèmes des petites séries concernent à la fois les médicaments et les dispositifs médicaux – notamment de

☆ La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme). Co-animateur également l'atelier : Jean-Hugues Trouvin (Pharmacie centrale AP-HP).

paraît indispensable de se placer dans un contexte européen, voire international. Le recensement de tests et des besoins est réalisé et s'améliore d'année en année, grâce aux bilans transmis par les laboratoires hospitaliers aux autorités sanitaires, aux réseaux de laboratoires qui réalisent ces tests diagnostiques soutenus par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), aux associations de patients et à Orphanet qui communique beaucoup sur l'offre de tests.

L'essentiel de l'atelier a été consacré à cette première question. C'est pourquoi j'en ai fait une restitution plus détaillée.

Ensuite, nous avons discuté des enjeux liés à la réforme de la biologie médicale, avec la loi HPST. Ce sujet nous a amenés à évoquer un certain nombre de difficultés qui se présentent lorsqu'on réalise un diagnostic de maladie rare. Celles-ci portent notamment sur l'accréditation, le financement des actes, la nomenclature, la facturation, etc. Des participants ont rappelé que certains actes hors nomenclature étaient directement facturés aux patients pour financer les tests diagnostiques. Cette pratique nous pose beaucoup de difficultés, car au niveau 2 d'analyse, on engage des opérations complexes et coûteuses qui nous semblent difficilement finançables par facturation directe. Il faudrait donc disposer d'un autre système. Par ailleurs, nous avons très rapidement abordé le problème de démographie et de formation des biologistes et des médecins. La structuration de l'offre de tests en France, l'information sur les filières de soins dans les maladies rares est apparue comme un sujet essentiel. Les questions soulevées par l'assemblée ont révélé une confusion totale entre le Centre de Référence clinique et le laboratoire qui réalise des analyses à la demande du Centre de Référence, du Centre de Compétence ou d'autres centres. S'il peut exister un historique commun entre le laboratoire et les centres cliniques, on constate généralement que ces divers organismes sont implantés dans des villes différentes. Leur fonctionnement est donc distinct.

Un autre problème d'information porte sur la filière de soins. Ce point a été soulevé par une représentante d'une association qui s'interrogeait sur la capacité de son médecin généraliste ou de son pédiatre à trouver le bon interlocuteur capable de réaliser les tests adaptés. Une solution consisterait sans doute à mieux faire connaître Orphanet, qui est sous-utilisé. En outre, il serait judicieux que le corps médical se forme davantage pour mieux connaître les filières de soins, et pouvoir ainsi orienter leurs patients avec précision et efficacité.

Des échanges ont porté sur la nécessité de sortir du niveau national pour aller au niveau européen, voire au-delà, et d'organiser l'offre des tests au niveau européen.

Concernant les évolutions technologiques, a été mentionnée la notion de tests très rapides à réaliser en tube unique, utilisant de nouvelles approches technologiques. A alors été soulignée, la nécessité de recourir à des aides à l'interprétation, notamment sous forme de logiciels, pour faciliter la mise en œuvre d'une médecine personnalisée.

Dans une perspective futuriste, la notion de tests de dépistage à très bas coût – éventuellement réalisable par le patient lui-même – a été évoquée. Franck Molina nous a expliqué que cette direction suscitait l'intérêt de nombreux industriels. Ces tests, sans doute peu intéressants en termes de diagnostic, seraient performants en termes de dépistage.

En fin d'atelier, un certain nombre de messages clés ont été adressés au secteur pour mieux servir les malades à un coût acceptable. La notion de coût acceptable ne peut s'appliquer qu'aux analyses de niveau 1, car on ne connaît pas *a priori* le coût d'une analyse de niveau 2. Dans ce contexte, un nouveau système – autre qu'économique (T2A, facturation à l'acte) – devra donc être mis en place. En outre une évaluation doit être menée pour montrer l'impact médico-socio-économique positif des tests (prévention) et dégager les fonds nécessaires à pérenniser une activité, qui n'est quasiment pas prise en charge. Pour aboutir à ce type de diagnostic (niveau 2), on fonctionne souvent selon un mode « recherche ».

Intervention de René Thomas

Il est certain que les entreprises du médicament vont de plus en plus se devoir se lier aux entreprises qui mettent au point les tests, car les traitements de demain seront spécifiquement adressés à des patients présentant un certain type de mutation.

Conflits d'intérêts : aucun.

Philippe Khau Van Kien¹

¹Laboratoire de génétique moléculaire, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France

Correspondance : Philippe Khau Van Kien, Laboratoire de génétique moléculaire, UFR médecine site Nord UPM/IURC, CHU de Montpellier, 640, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France. p-khau_van_kien@chu-montpellier.fr

Disponible sur internet le : 29 mars 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.022

Problèmes des petites séries : quelles pistes d'amélioration ? ☆

Small series's problems: Which tracks of improvement?

Les problèmes des petites séries concernent à la fois les médicaments et les dispositifs médicaux – notamment de

☆ La restitution de l'atelier était animée par René THOMAS (Genzyme). Co-animaient également l'atelier : Jean-Hugues Trouvin (Pharmacie centrale AP-HP).

classes II et III. Des règles de qualité comparables s'appliquent donc aux produits de santé en général.

Le coût inévitable de la fabrication des petites séries est notamment lié aux matières premières, aux infrastructures de production et à la nécessaire adaptabilité de ces dernières. La réglementation est indispensable pour maintenir un niveau de qualité suffisant, mais elle paraît peu adaptée aux problématiques des petites séries.

Les pistes d'amélioration évoquées lors de l'atelier ont moins porté sur le développement que sur la fabrication. Une des participantes a suggéré d'inventer un nouveau modèle de management de la qualité des petites séries, s'appuyant sur la création de plates-formes communes. Aussi intéressante soit-elle, cette idée sera difficile à mettre en œuvre.

Concernant l'état des lieux sur le management de la qualité, il paraît judicieux de profiter des *guidelines* ICH Q9 et Q10 sur l'analyse des risques en matière de management de la qualité pour faire évoluer la notion de qualité sur les petites séries. En outre, il faudrait sans doute suggérer aux autorités, par le biais de l'EMA ou par des discussions nationales pour commencer, de créer une annexe spécifique des bonnes pratiques de fabrication pour les petites séries. De plus, la création d'un

label de qualité spécifique à ces séries paraît nécessaire, et pourrait, par exemple, donner lieu à la rédaction d'une 17^e annexe des BPF.

Lorsque le sujet des dérogations et des adaptations a été abordé, les associations de patients ont fait savoir qu'elles ne voulaient pas de label spécifique officialisant une sous-qualité. Il est clair que l'adaptation de la qualité doit aboutir à une optimisation des produits orphelins, et non à une moindre qualité.

Conflits d'intérêts : aucun.

Jean-Pascal Conduzorgues

CRID PHARMA SAS, 17, parc des Vautes, 34980 Saint-Gély-du-Fesc, France

Correspondance : Jean-Pascal Conduzorgues,
CRID PHARMA SAS, 17, parc des Vautes, 34980 Saint-Gély-du-Fesc, France.
queries@cridpharma.com

Disponible sur internet le : 14 avril 2010

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: [10.1016/j.lpm.2010.02.026](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.02.026)

Les données prises en compte et les critères de la commission de la transparence doivent-ils être adaptés pour les maladies rares ?[☆]

François Meyer¹, Gilles Bouvenot², Christel Nourissier^{3,4}, Annick Schwebig⁵, Serge Braun⁶, Ségolène Ayme⁷, Catherine Lassale⁸, Olivier Blin⁹

1. Haute Autorité de Santé, évaluation médicale, économique et de santé publique, 93285 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France
2. Haute Autorité de santé, Commission de la Transparence, 93285 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France
3. Alliance Maladies Rares, 75014 Paris, France
4. EURORDIS, 75014 Paris, France
5. Actelion Pharmaceuticals France SAS, 75001 Paris, France
6. Association française contre les myopathies (AFM), 91002 Évry cedex, France
7. Inserm SC11 / Orphanet, 75014 Paris, France
8. Les entreprises du médicament (LEEM), affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales, 75016 Paris, France
9. CIC-UPCET, pharmacologie clinique, CHU de la Timone, AP-HM 264, route Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

Correspondance :

Olivier Blin, AP-HM - CHU de La Timone, CIC-UPCET, pharmacologie clinique, 264, route Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.
olivier.blin@ap-hm.fr

The data taken into account and the criteria of the Committee of transparency should be adapted for rare diseases?

Introduction

Olivier BLIN

Que fait la Commission de la Transparence pour les maladies rares ? Un certain nombre de remarques entendues depuis hier laissent à penser que cette commission fait l'objet de multiples fantasmes.

Gilles BOUVENOT

Ma priorité était de venir vous rencontrer, de vous proposer un certain nombre de pistes et de répondre à vos questions. Les produits dont les dossiers sont instruits à la HAS pour évaluation par la Commission de la Transparence disposent déjà d'une AMM. Nous ne revenons jamais sur cette autorisation. La mission de la Commission de la Transparence est, au-delà de l'AMM, de proposer ou non au décideur – c'est-à-dire au ministre – le remboursement des nouveaux médicaments (ou le maintien au remboursement des anciens médicaments) par l'assurance maladie. Notre rôle est donc de nous prononcer sur le bien fondé de la prise en charge par la solidarité nationale d'un médicament

[☆] La table ronde était animée par Olivier Blin, université de la Méditerranée.

ayant l'AMM et, en cas d'avis favorable, de proposer un taux de remboursement. Nous le faisons en toute indépendance. Notre avis est seulement consultatif.

Notre administration (le service de l'évaluation du médicament de la HAS) instruit les dossiers. Une séance de débat et de vote est ensuite organisée à la commission. Depuis la réforme de 2003, la Commission de la Transparence, pour ce qui est des membres délibérants, est uniquement composée de professionnels de santé (20 titulaires, 6 suppléants).

Pour mieux étayer nos avis, nous faisons appel, comme rapporteurs, à des spécialistes très compétents dans leur domaine (par exemple, pour les médicaments des maladies rares, des personnalités travaillant dans des Centres de Référence). Nous ne pouvons, en effet, pas faire évaluer ces produits sans faire appel aux meilleurs spécialistes. Après avoir écouté ces rapporteurs extérieurs non membres de la commission, nous nous prononçons d'abord sur le sujet du remboursement du médicament en question. Si nous déclarons le service médical rendu (SMR) par le médicament « suffisant », nous proposons alors au ministre son inscription sur la liste des médicaments remboursables et un taux de remboursement. Notez que les 34 médicaments traitant des maladies rares que nous avons examinés entre 2005 et octobre 2009 ont obtenu un SMR suffisant, avec la cotation maximale (important) et ont donc, ipso facto, été proposés au remboursement.

Une autre mission de la Commission de la Transparence de la HAS est de dire si le nouveau médicament représente ou non un progrès thérapeutique par rapport aux médicaments déjà disponibles. Lorsqu'aucun autre médicament n'existait auparavant pour traiter la maladie en cause, il va de soi que le nouveau médicament représente généralement un progrès. Mais, lorsque d'autres médicaments existent déjà, le dossier du nouveau médicament doit démontrer qu'il apporte un progrès par rapport à l'existant, c'est-à-dire une amélioration du service médical rendu. Le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) attribué au nouveau médicament n'est pas seulement une estimation de la valeur ajoutée du produit, il est aussi un élément contributif de la fixation de son prix – une problématique qui n'est pas scientifique.

En effet, si nous savons que la fixation du prix des nouveaux médicaments (résultant d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé et les firmes pharmaceutiques et en partie fonction des résultats de nos évaluations) a des conséquences sur leur éventuelle commercialisation, nous ne saurions pour autant, dans le cadre de notre indépendance et de notre rigueur scientifique, « surcoter » les médicaments en vue de « faciliter » leur mise à disposition. Cette problématique relève de la responsabilité ministérielle. Comme cela nous est demandé, nous nous contentons de noter les médicaments en toute indépendance scientifique et au plus près de leurs performances. Si nous nous occupons des conséquences

de nos évaluations, nous romprions cette indépendance qui fait en grande partie notre crédibilité.

Dans les faits, je le répète, tous les médicaments que nous avons eu à évaluer pour le traitement des maladies rares ont obtenu la meilleure note en termes de SMR, à l'exception d'un seul dont l'EMA (Agence européenne située à Londres) avait considéré l'efficacité dans une extension d'indication comme non démontrée.

Donc, premièrement, nous évaluons le SMR. Deuxièmement, nous évaluons le progrès apporté, sans préjuger des conséquences financières de nos avis. Nos appréciations se doivent d'être justifiées et équitables entre les différents médicaments des différentes firmes.

Enfin, j'ai le plaisir de vous informer que nous avons récemment décidé d'instaurer, de manière formelle, des relations suivies entre les associations de patients et le bureau de la commission de la transparence.

Serge BRAUN

À différents niveaux du processus décisionnel de l'évaluation des médicaments, les associations sont de plus en plus représentées. Elles restent néanmoins absentes de la Commission de la Transparence, alors que les arguments justifiant leur présence sont nombreux. Au cours de ce colloque, il a ainsi été rappelé que les maladies rares constituaient un laboratoire d'innovation pour les maladies fréquentes ; un produit destiné à traiter une maladie rare ne doit pas être considéré que dans le contexte de l'indication donnée, mais selon le potentiel qu'il offre, y compris vis-à-vis de maladies fréquentes ; les associations de patients apportent une forme d'expertise sur la maladie, le progrès, etc.

Gilles BOUVENOT

Je suis personnellement depuis longtemps convaincu par tous les arguments présentés en faveur de la prise en compte du vécu, de l'expérience, des témoignages, et de l'expertise des associations de patients. Ce n'est pas là que se situe le problème. Le problème concerne seulement, pour nous, les modalités de cette prise en compte du souhait des associations car le décret qui régit le fonctionnement de la Commission de la Transparence définit précisément la liste des membres autorisés à participer à nos réunions, à nos débats et à nos délibérations, à l'exclusion de toute autre personne. Si une personne non prévue par le décret venait à être présente, les décisions prises sur la base de nos avis pourraient être cassées par la juridiction administrative. À noter que le LEEM siège de droit à la commission, sans participer aux votes.

Nous avons l'intention de vous écouter autrement que contrairement au règlement, parce que c'est possible. C'est pourquoi, je propose qu'en préliminaire à l'instruction des dossiers de médicaments qui les concernent, les associations de patients soient reçues et écoutées par le Bureau de la

commission. C'est donc dans ce cadre, quasi institutionnel, que nous vous proposons de vous entendre. Le Collège de la HAS – organe chargé de délibérer, entre autres, de la politique générale de cette institution – a acté la possibilité, à la demande des associations de patients ou à ma demande, d'organiser de telles rencontres.

Olivier BLIN

Il faut se féliciter de cette avancée notable.

Sérolène AYME

Vous nous avez expliqué que la Commission de la Transparence était un groupe d'experts. Chacun peut en convenir. Toutefois, vous n'échappez pas au phénomène d'intériorisation des contraintes, puisqu'au-delà de votre mission, vous avez une pression très forte pour contenir les dépenses de santé. Ainsi on observe que la Commission de la Transparence joue désormais un rôle allant au-delà de sa mission première ; elle est ainsi devenue, au fil des ans, la gardienne du temple de la maîtrise des dépenses. Ce nouveau rôle vous conduit à réviser vos jugements, que l'on peut questionner.

Les avis de la Commission de la Transparence sont assez succincts et sibyllins. Compte tenu de l'importance des enjeux, ne pourrait-on pas avoir accès à l'historique de ses décisions ? Pourrait-elle être plus transparente vis-à-vis de l'ensemble des acteurs ?

Le maigre volume de données disponibles doit vous poser quelques difficultés pour vous forger une opinion. Pour une classe thérapeutique donnée, ne serait-il pas prudent de formuler un avis provisoire ? Celui-ci serait révisé après avoir accumulé suffisamment de nouvelles données.

Enfin le débat est désormais bien entamé sur l'évaluation du SMR à l'échelon européen. Quelle est votre opinion sur cette proposition ?

Gilles BOUVENOT

La Commission de la Transparence résiste à toute pression, d'où qu'elle vienne. Son appartenance à la HAS conforte son indépendance. Par ailleurs, comme je l'ai déjà signalé, elle n'a pas à tenir compte du contexte économique. Vous entendrez probablement des membres de la commission s'exprimer, à titre personnel et en tant que citoyens, sur le caractère onéreux de tel ou tel médicament. Mais la commission, en tant que telle, ne doit pas s'en préoccuper. L'évolution perçue de nos avis, ces dernières années, vers une plus grande sévérité ne tient qu'à l'élévation de notre niveau d'exigence méthodologique et scientifique, dans la mesure où des médicaments sont déjà présents sur le marché là où il n'y avait rien il y a 15 ans. Elle ne correspond à aucune sollicitation de caractère comptable.

À propos de votre deuxième question, je reconnais que les avis de la Commission de la Transparence ne sont pas toujours faciles à comprendre, c'est le moins qu'on puisse dire ! Mais il faut se rappeler qu'à l'origine, ils n'étaient destinés qu'au

Comité Économique des Produits de Santé afin de contribuer en particulier à la fixation des prix. Mais nous avons commencé à modifier notre manière de communiquer l'information contenue dans les avis, et d'abord en les argumentant scientifiquement beaucoup mieux que par le passé. Du même coup, s'ils sont moins ésotériques que par le passé, ils sont encore trop complexes et très longs (souvent une quinzaine de pages). Vos critiques sont les bienvenues en la matière : elles nous permettront de progresser. Surtout, nous avons commencé à produire des synthèses d'avis, en ligne eux aussi sur le site de la HAS et qui tiennent sur un seul écran. Nous publions aussi les comptes-rendus de nos débats, mais je n'en suis pas pleinement satisfait, car ils n'entrent pas assez dans le détail.

Votre troisième remarque a trait aux critères que nous utilisons pour évaluer les médicaments. Nous donnons la préférence aux critères ayant une vraie signification clinique pour le patient (ex : critère de morbi-mortalité, de qualité de vie), tout en étant parfaitement conscients que les essais cliniques des médicaments dans les maladies rares, pour des raisons multiples et connues, ne permettent généralement pas de faire usage de tels critères. Nos évaluations des médicaments dits orphelins représentent donc une sorte de « cote mal taillée » entre nos exigences et ce qui est possible en pratique, pas trop défavorable aux médicaments, car notre objectif est de ne pas être défavorable aux patients. Sur 34 médicaments orphelins vus entre 2005 et 2009, seulement trois se sont vu attribuer une ASMR de niveau 5, ce qui signifie « pas de progrès thérapeutique ». Encore faut-il préciser que ces produits, traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire, sont arrivés en 4^e ou 5^e position et, comme ils n'ont pas démontré qu'ils faisaient mieux que les précédents, il n'y avait pas de raison de leur attribuer une autre note. Si nous nous mettions à attribuer de bonnes notes en termes de progrès thérapeutique à des produits qui n'en apportent pas, nous pourrions légitimement nous interroger sur notre indépendance. Nous prenons en compte la quantité d'effet et la tolérance du médicament : un progrès majeur reçoit la note de 1 ; un produit apportant un petit progrès – vous savez que beaucoup de produits n'ont pas complètement révolutionné la vie de nos patients ! – reçoit généralement une note de 4.

Il peut nous arriver de donner des 5, mais lorsque nous jugeons que le médicament mérite commercialisation, nous ajoutons que même si le progrès n'est pas démontré, la commission considère le nouveau médicament comme une alternative utile aux patients.

S'agissant de votre dernière question, je dirai que la faible quantité de données disponible nous gêne, mais que nous ne voulons pénaliser ni les patients ni les produits. Par ailleurs, une réévaluation est toujours possible, soit à la demande des firmes, lorsqu'elles disposent d'études complémentaires montrant que leur médicament donne en vie réelle des résultats supérieurs à ceux observés dans les essais ou à notre initiative

car nous sommes toujours attentifs aux nouvelles données de la littérature.

Annick SCHWEBIG

Nous avons un médicament qui est passé quatre ou cinq fois en commission pour des indications différentes. Or la fiche de synthèse n'a repris que le dernier avis. Nous avons donc demandé que l'avis soit global, et que la fiche de synthèse reprenne l'historique.

Je suis à la fois très surprise et contente de vous avoir entendu dire que vous ne mettiez pas en balance les conflits d'intérêt dans votre choix de super-experts. Or à plusieurs reprises, des médecins de Centres de Référence n'ont pas été choisis à cause de conflits d'intérêts. Le PNMR a choisi des Centres de Référence, notamment, pour que les patients soient correctement pris en charge. Ainsi les laboratoires font inévitablement appel à ces centres lorsqu'ils réalisent une étude. Il y a donc un conflit d'intérêts immédiats. Je suis donc assez surprise de cet aspect.

Par ailleurs, vous dites faire appel aux Centres de Référence. Nous étions en désaccord avec la Commission de la Transparence sur l'évaluation de la classe fonctionnelle 2 de notre produit. Nous avons fait appel au Centre de Référence pour qu'il explique à la commission l'importance de cette étude et de la découverte. Ladite étude, menée dans les règles de l'art, a montré que la classe fonctionnelle 2 était particulièrement sévère dans cette pathologie. Ainsi le Centre de Référence encourageait une révision de la phrase « *Il n'y a pas de preuve actuelle pour une prise en charge à ce stade de la pathologie* », et a défendu ce qu'il savait. Or le libellé n'a fait l'objet d'aucune modification par la suite. Notre produit a finalement été mis sur le marché, mais la situation aurait pu être autrement plus problématique pour un nouveau médicament.

Par ailleurs, vous avez dit que vous aviez besoin de critères tangibles de morbi-mortalité. Je suis d'accord pour certaines pathologies, mais pour certaines maladies rares (ex : maladies lysosomales), il est très difficile de déterminer les critères à retenir pour évaluer l'efficacité d'un médicament. En outre les caractéristiques de ces maladies ne permettent pas de présenter des critères tangibles. Dans ce contexte, les patients sont mieux à même de décrire l'amélioration observée dans leur comportement, leur alimentation, etc. qui est source de confort.

Gilles BOUVENOT

Pour ce qui est des synthèses d'avis, notre objectif est de les limiter à un écran de deux pages, pour en faciliter la lecture et l'appropriation par le lecteur, mais au détriment, bien sûr, de l'exhaustivité. Nous avons commencé à produire ce nouveau type de document en février ; vous en aurez une centaine de disponibles à la fin de l'année. Par ailleurs et désormais, lorsqu'un produit se verra attribuer une extension d'indication,

on trouvera à la fois la synthèse de l'avis concernant cette extension et la synthèse de l'avis précédent.

S'agissant de la gestion des conflits d'intérêt, je peux vous dire que, dans le domaine si particulier des médicaments orphelins, nous avons décidé de ne pas nous priver des compétences et d'entendre, parce qu'il est le plus compétent ou le seul compétent dans le domaine, tel ou tel expert du Centre de Référence approprié, même s'il a été le coordonnateur de l'essai clinique. Nous ferons de plus en plus souvent appel aux Centres de Référence, en justifiant nos choix de la manière la plus transparente possible.

Enfin, si je vous confirme notre souhait de toujours privilégier les critères cliniques en matière d'évaluation, nous savons bien que nous en aurons peu souvent et nous savons pourquoi. Nous ferons donc avec ce que nous aurons, notre objectif étant, je le répète, de ne pas pénaliser les patients. Nous sommes conscients des spécificités et des difficultés de l'évaluation des nouveaux médicaments des maladies rares. En revanche, ne nous demandez pas d'attribuer des ASMR indues, de niveau maximal, dans ces situations.

Christel NOURISSIER

Je vous remercie de l'annonce que vous avez faite de vouloir créer des relations entre les associations de patients et la Commission de la Transparence. Nous les demandions depuis plusieurs années. Au niveau européen, la contribution des représentants de patients aux travaux des comités de l'Agence européenne du Médicament est reconnue comme très importante. Elle s'est considérablement développée depuis la mise en place du COMP en 2000.

Les maladies rares présentent de réelles spécificités (ex : peu d'études, pas d'épidémiologie, expertise et données très rares, etc.). En outre, malgré le premier PNMR, les Centres de Référence qui ont été labellisés ne couvrent pas encore les 6000 maladies rares.

Les malades veulent des traitements efficaces et sûrs sur le long terme. D'un autre côté, quand on est atteint d'une maladie rare, grave, sans alternative thérapeutique, on ne peut pas accepter de longs délais avant la mise sur le marché d'un traitement qui est innovant et va vous sauver la vie. C'est pourquoi nous voulons un suivi sur le long terme, car nous voulons connaître les effets d'un médicament innovant pris par un patient après 10 ou 20 ans.

Au niveau du Forum pharmaceutique européen, les associations de malades et les fédérations européennes de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique ont travaillé sur 27 recommandations visant à faciliter l'évaluation de la valeur ajoutée clinique des médicaments innovants. Nous proposons de créer un groupe de travail au sein de l'agence européenne ; celui-ci serait chargé de rédiger et de mettre à jour les données scientifiques disponibles. Ce travail faciliterait la prise de décision concernant le prix et le remboursement au niveau national.

Cette mutualisation d'expertise serait particulièrement vitale pour les malades vivant dans les pays européens plus petits que la France.

Par ailleurs, nous proposons que soit adoptée une politique de prix et de remboursement conditionnel. Le système actuel de l'AMM n'est peut-être pas le meilleur, car les données disponibles sont limitées lorsque l'AMM est accordée. En outre, l'AMM délivrée par l'agence européenne est souvent conditionnelle ou est encadrée par des circonstances exceptionnelles. Nous demandons que ce système soit revu. De même, nous souhaitons que le prix puisse être révisé, sur la base des données générées après l'AMM.

La période actuelle est importante, car le deuxième PNMR sera prochainement lancé. Tous les acteurs concernés travaillent beaucoup pour que ce plan soit une réussite. La France est le premier pays européen à s'être doté d'un PNMR ; les 25 pays européens ont adopté des recommandations pour lancer un plan similaire et observent ce qui se passe en France. Dans ce contexte, la France devrait vraiment promouvoir l'utilisation de l'évaluation européenne de la valeur ajoutée clinique ; elle devrait demander que cette évaluation inclut la description de la maladie, avec sa prévalence, les méthodes existantes de traitement (s'il en existe) et de soins, la description du produit, de ses mécanismes d'action, la prévalence de l'indication thérapeutique, le résumé de l'analyse efficacité/risque et des données permettant de mesurer son efficacité relative et la place du produit dans la stratégie thérapeutique de la maladie.

Par ailleurs, la France devrait se positionner clairement en faveur d'une coordination des études post-AMM. Chaque pays a la possibilité de demander des études post-AMM différentes ; compte tenu de la taille de certains pays d'Europe, cette disposition est une absurdité. Ainsi, il serait judicieux que les études de vie réelle et les registres soient coordonnés afin de collecter des données au plus près de la réalité. Le recueil précis de ces données permettra de définir la vraie place des produits innovants dans la stratégie thérapeutique, dans l'intérêt des patients et dans le but de faire un meilleur usage possible des budgets de santé.

Enfin, nous pensons qu'il doit exister un lien étroit entre les Centres de Référence, les Centres de Compétence, les réseaux européens, les registres de malades, les protocoles nationaux de diagnostic et de soins, et l'amélioration de l'accès des médicaments orphelins. Pour avancer, il faut vraiment agir tous ensemble !

Gilles BOUVENOT

À travers votre intervention très riche, vous venez d'aborder le problème général de la politique du médicament orphelin, qui n'est pas directement du ressort de la Commission de la Transparence.

Nous sommes tous préoccupés par les délais de mise à disposition des patients des nouveaux médicaments. Nous

veillons donc à réaliser nos évaluations aussi rapidement que possible. Pour ce faire, les médicaments orphelins étant, par définition, présumés innovants, nous leur appliquons la procédure ad hoc. Nous commençons à instruire leurs dossiers avant le rendu de l'avis du CHMP à Londres. Notre moyenne de délai de rendu d'avis au CEPS est actuellement très inférieure à 50 jours. La commission et le service d'évaluation du médicament font donc tout leur possible pour rendre des avis dans des délais rapides.

Catherine LASSALE

Je passerai mon tour de parole, car j'ai le privilège, tous les 15 jours, d'être entendue et écoutée avec beaucoup de courtoisie par le Président de la Commission de la Transparence. Le LEEM partage l'ensemble des propos qui ont été exprimés.

François MEYER

Je suis très sensible aux soucis qui ont été exprimés. Il est tout à fait compréhensible que les personnes concernées souhaitent que la spécificité nationale des évaluations soit limitée à ce qui ne peut être fait en commun au niveau européen. Pour y arriver, deux types de démarche coexistent. L'une d'origine centrale, consiste pour l'EMA à améliorer le produit de son évaluation, notamment les rapports publics d'évaluation (EPAR) pour mieux éclairer les décisions nationales ; l'autre concerne la collaboration entre les institutions des différents pays en charge de l'évaluation pour le remboursement. Elle vise à éviter la duplication du travail et la production d'évaluations qui seraient divergentes, sans que les différences soient justifiées par le contexte national. Différentes plateformes de travail en commun existent. Il convient de bien distinguer les différents réseaux. Le MEDEV est un réseau informel d'organismes de sécurité sociale, auquel participent quelques institutions d'évaluation, comme la HAS. Le MEDEV n'est pas un réseau d'évaluation des médicaments.

L'évaluation en réseau sera quant à elle menée dans le cadre d'une action conjointe promue par la Commission européenne. Elle correspondra à la reprise du projet EUnetHTA, un projet de trois ans qui s'est déroulé de 2006 à 2008, parallèlement au Forum pharmaceutique, et qui redémarrera pour trois ans à partir de 2010. À la demande de la Commission, ce « nouvel EUnetHTA » intégrera, pour les poursuivre, les travaux réalisés par le Forum pharmaceutique sur l'évaluation de l'efficacité relative des médicaments. Le 6 novembre à Bruxelles, aura lieu une réunion sur le thème de la participation des parties prenantes – dont les patients – dans les activités de ce futur réseau. Cette réunion s'inscrit dans la perspective d'un projet de directive sur les soins transfrontaliers, qui prévoit de pérenniser un réseau européen d'agences d'évaluation des technologies de santé et notamment des médicaments.

Catherine LASSALE

Il serait sans doute très intéressant de lancer un pilote sur les médicaments orphelins et les maladies rares, avant de lancer un projet sur l'ensemble des médicaments.

François MEYER

La présidence suédoise a la volonté de lancer un pilote sur les études post-inscription. Une réunion a eu lieu fin juillet ; une autre réunion aura lieu le 13 novembre à Bruxelles pour décider des médicaments qui pourraient faire l'objet d'une étude post-AMM internationale et déterminer l'organisme chargé de mener ladite étude. En France, il est souvent demandé des études complémentaires aux industriels ; cette demande concerne rarement les médicaments orphelins, car le nombre de malades en France est généralement insuffisant.

Échanges avec la salle

Henri PLAUCHU, Professeur de génétique à Lyon

J'ai la responsabilité du centre de maladie de Rendu-Osler, créé en 2004. Ce centre fera l'objet d'une évaluation externe à la fin du mois de novembre. Au cours des cinq années qui viennent de s'écouler, nous avons réalisé un essai clinique et deux essais thérapeutiques. Le dernier essai thérapeutique a débouché sur un médicament qui pourrait constituer l'une des premières parades.

J'ai des contacts quotidiens avec l'Association Maladie de Rendu-Osler (AMRO). Lorsque la DHOS nous a demandé de lister l'ensemble des médicaments utiles, nous avons interrogé l'AMRO, qui m'a transmis un document très structuré. Les associations jouent donc un rôle important en matière de collection d'information. Le contenu de la réponse communiquée par l'AMRO m'a effaré, car on pouvait voir que les malades prenaient de nombreux médicaments, dont certains n'avaient aucun lien avec la maladie. Il paraît donc nécessaire de procéder à un aménagement de ces réponses. Comme je ne vois pas la Commission de Transparence recevoir, une à une, les associations de patients pour tous les problèmes qui vont se poser, un travail de préparation devra donc être mené et pourrait judicieusement l'être avec les Centres de Référence.

En lisant les résultats de l'enquête de 2008 relative à la loi sur la Sécurité sociale et l'article 56, je n'ai vu aucune disposition visant à inscrire ces médicaments utiles aux malades.

Lors de la rédaction, nous avons été parmi les 30 premiers à établir les Plans nationaux de Développement Sanitaire (PNDS) et la Liste des Actes et Prestations (LAP). J'ai alors compris le rôle de la HAS puisque tous les médicaments dont nous demandions l'inscription sont apparus sur la LAP, avec l'argumentaire qui nous avait été demandé. La Commission de la Transparence intervient-elle directement à partir des évaluations de la LAP ?

Serge BRAUN

Les Centres de Référence existent, car des associations de patients les ont voulus. Le lien avec ces centres et les associations est essentiel. Par ailleurs, votre remarque a souligné l'importance de la coopération entre associations, et de la nécessité d'être représentatif auprès d'une instance, comme la Commission de la Transparence.

Delphine Genevaz

Je suis salariée de l'association Vaincre les Maladies Lyso-somales (VML). La Commission de la Transparence a examiné 34 produits. Si elle avait accepté de rencontrer les associations, elle en aurait donc vu 34 au maximum, ce qui aurait été certainement facilement gérable !

François MEYER

La prise en charge dérogatoire (connue sous le nom d'article 56) constitue une activité transversale à la HAS ; interviennent la Commission de la Transparence et la Direction dont j'ai la responsabilité, d'une part, et la Direction chargée des maladies chroniques, des maladies rares et des PNDS, d'autre part. Nous nous répartissons les activités relevant de l'article 56. Une prise en charge dérogatoire peut arriver par la porte d'entrée « médicament » - et sera alors confiée à l'équipe travaillant auprès de la Commission de la Transparence - ou par la porte d'entrée de l'évaluation d'une affection et de sa prise en charge, comme les PNDS - elle sera alors confiée au service des affections chroniques. Nous nous assurons bien sûr de la cohérence de nos avis.

Henri PLAUCHU

Une LAP qui détermine une liste de médicaments à valider dans une prise en charge éventuelle est-elle transmise automatiquement à la Commission de la Transparence ? Ou devons-nous faire une démarche particulière de notre côté ?

François MEYER

Auparavant, l'inscription sur la LAP permettait le remboursement du produit concerné. Depuis l'adoption de l'article 56, en l'absence d'AMM dans l'indication, un avis du Collège de la HAS pour une prise en charge dérogatoire est émis, en sus de la LAP. Ledit avis permettra de prendre l'arrêté de prise en charge dérogatoire.

Henri PLAUCHU

Qu'en est-il des dispositifs médicaux et dérivés qui ne sont pas au catalogue ?

François MEYER

La situation est la même pour les dispositifs médicaux que pour les médicaments. L'article 56 permet également la prise en charge de produits qui ne sont pas des produits de santé, comme des cosmétiques, par exemple.

Christel NOURISSIER

EURORDIS travaille actuellement sur une charte européenne relative à la collaboration entre les associations de patients et les centres d'expertise. Elle servira de cadre pour faciliter les relations entre les associations et leurs centres. Par ailleurs, j'insiste sur un propos de Serge Braun. Il est vrai que pendant un temps, il y a eu un fantasme autour des médicaments orphelins : la crainte que ceux-ci n'arrivent sur le marché en trop grand nombre à la suite du vote du règlement européen et que leur coût ne soit trop élevé pour la collectivité. EURORDIS a réalisé une étude très précise à partir, d'une part, de l'expérience acquise aux États-Unis, où l'*Orphan Drug Act* (ODA) a 15 ans d'avance par rapport au règlement européen et, d'autre part, des données de l'agence européenne, afin de prévoir le nombre de médicaments qui arriveraient sur le marché au cours des 10 années à venir. Ce calcul est plus facile à faire pour les médicaments orphelins que pour les autres, car le processus de désignation qui les concerne n'existe pas pour les médicaments standards. Notre étude a montré qu'une dizaine de nouveaux médicaments arriveraient chaque année sur le marché au cours des 10 prochaines années. En moyenne, le prix des médicaments orphelins croît en fonction de la rareté de l'indication, mais pas proportionnellement. On ne va donc pas assister à un afflux massif de nouveautés, qui auraient pu susciter beaucoup d'inquiétudes pour les finances publiques.

François MEYER

J'ai fait partie des nombreuses personnes qui ont participé à la préparation du règlement européen. Ensuite, j'ai été membre du COMP au cours de ces trois premières années d'existence.

La mise en place de ce règlement, après tant d'années de travail, a été extraordinaire. Étant maintenant en charge de l'évaluation en vue du remboursement, je suis en contact avec de nombreuses institutions, de différents pays, notamment des représentants des systèmes d'assurance maladie, des « payeurs ». Les positions sont extrêmement contrastées entre une réunion de payeurs, souvent très critiques sur le règlement et son application et une réunion telle que ce colloque, dont l'assemblée comprend et soutient le règlement orphelin. Je constate que le règlement orphelin fait l'objet, hors des cercles où il est connu et soutenu, de confusions : entre exclusivité commerciale et situation de monopole, par exemple. Il suscite la crainte que le coût exorbitant de certains médicaments n'entraîne des dépenses incontrôlables, etc. Face à ces positions contradictoires, je fais en sorte de ne pas devenir schizophrène. Mais j'en tire le sentiment que le règlement orphelin fait l'objet d'une trop faible communication, de trop peu d'actions explicatives, notamment de la part de la Commission, du COMP et de l'EMA. Un effort d'explication et de communication est indispensable, il est l'affaire de tous.

Olivier BLIN

Je remercie les membres de la table ronde. En conclusion de ce colloque, je remercie tous les participants et tous ceux qui ont rendu cette réunion possible. Nous vous donnons rendez-vous dans deux ans.

Conflits d'intérêts : Annick SCHWEBIG est Président Directeur Général d'Actelion Pharmaceuticals France SAS. Les autres auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts.