

Université de Lille
Faculté d'ingénierie et management de la Santé (ILIS)

Quels sont les enjeux financiers et éthiques encadrant la
recherche clinique sur le traitement des maladies rares ?

Master Science pour la santé Spécialité Healthcare business et recherche clinique

Mémoire de fin d'étude de 2^{ème} année de Master

Sous la direction de Dr Cyrielle Dumont

Soutenance

Le 04/10/2018 à l'ILIS

Composition du jury

Président de jury :	Dr Marc Lambert
Directrice de mémoire :	Dr Cyrielle Dumont
Membre de jury :	Mme Mélody Plets

Année universitaire 2017-2018

Faculté Ingénierie et Management de la Santé

ILIS 42 rue Ambroise Paré59120 LOOS

Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de mémoire Madame Cyrielle Dumont d'avoir accepté de m'encadrer dans cette démarche de rédaction de mémoire. Merci pour ses précieux conseils et son implication.

Je souhaite également remercier Madame Stéphanie Vermoesen qui m'a formé durant mon stage de master 1 et m'a guidé dans mon orientation professionnelle. Elle s'est montrée disponible et à l'écoute.

Je tiens particulièrement à remercier ma tutrice de contrat de professionnalisation Madame Mélody Plets pour ses nombreux conseils quant au choix de mon sujet de mémoire mais aussi tout au long de la rédaction de ce dernier. Je remercie également mes collègues de la Délégation à la Recherche et à l'Innovation de l'Hôpital Saint-Philibert de Lomme.

Merci à l'ensemble des personnes ayant répondu anonymement à l'enquête menée dans le cadre de ce mémoire de fin d'études.

Je tiens à remercier mes amis qui m'ont écoutée et soutenue tout au long de cette année.

Je remercie ma famille notamment ma soeur Chahra-zad Boulafa. Plus particulièrement mes parents Yasmina et Ali Boulafa de m'avoir donné cette chance de pouvoir faire de longues études, et pour leur soutien indéfectible.

Liste des abréviations

AAP : Appel à Projets

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR : Agence Nationale de Recherche

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BNDMR : Banque Nationale de Données sur les Maladies Rares

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CRO : Contract Research Organization

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

ECRIN : European Clinical Research Infrastructures Network

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du médicament)

FDA : Food and Drug Administration

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

iPS : Induced pluripotent stem cells

IRDIRC : International Rare Diseases Research Consortium

Leem : Les entreprises du médicament

MERRI : Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et de l'Innovation

PHRC : Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

Glossaire

Antibiotique : « Substance, d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections » (1)

Anémie : « Diminution du taux d'hémoglobine (pigment des globules rouges assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus) dans le sang. » (1)

Biosimilaire : Equivalent de générique pour les médicaments d'origine biologique.

Chorée de Huntington : « Maladie neurologique dégénérative de l'adulte, qui se traduit par des mouvements involontaires et une altération progressive des facultés mentales aboutissant à une démence. (C'est une maladie rare d'origine génétique.) » (1)

Critère de jugement : critère permettant d'évaluer l'objectif qui a été fixé. Par exemple, pour l'objectif évaluer la douleur, l'utilisation d'une échelle d'évaluation de la douleur est un critère de jugement.

Curatif : « Propre à la guérison ou au traitement d'une maladie » (1)

Diabète : « Pathologie se caractérisant par une hyperglycémie chronique (taux élevé de sucre dans le sang) » (1)

Drépanocytose : « Maladie héréditaire due à la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S » (1)

Endocardite : « Inflammation de l'endocarde. » (1)

Epidémiologie : « Science qui étudie, au sein de populations (humaines, animales, voire végétales), la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent. » (1)

Gène : « Segment d'A.D.N. conditionnant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé. » (1)

Génome : « Ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'A.D.N., d'une cellule. » (1)

Gold standard : « Objet ou instrument qui matérialise une unité de mesure et sert de référence pour l'étalonnage d'autres objets ou instruments. » (1)

Institutionnel : « Qui concerne les institutions de l'État » (1)

Myologie : « Partie de l'anatomie qui traite des muscles » (1)

Néonatal : « Qui concerne le nouveau-né » (1)

Pharmacocinétique : « Ensemble des phénomènes et des réactions qui se produisent après introduction d'un médicament dans l'organisme. » (1)

Pipeline : Projet dans les tuyaux, en cours de développement.

Prévalence : « Rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnée. » (1)

Syndrome : « Ensemble de plusieurs symptômes ou signes en rapport avec un état pathologique donné et permettant, par leur groupement, d'orienter le diagnostic. » (1)

Télémédecine : « Partie de la médecine qui utilise la transmission par télécommunication d'informations médicales (images, enregistrements, etc.), en vue d'obtenir à distance un diagnostic, un avis spécialisé, une surveillance continue d'un malade, une décision thérapeutique. » (1)

Thalassémie : « Maladie héréditaire caractérisée par un défaut de synthèse de l'hémoglobine, qui se traduit par une microcytose (diminution de la taille des globules rouges) et souvent par une anémie. » (1)

Valvulopathie : « Atteinte d'une valvule du cœur. » (1)

Table des matières

Remerciements.....	1
Liste des abréviations.....	2
Glossaire	3
Tables.....	7
Introduction.....	1
I) Contexte.....	2
1) Les maladies rares.....	2
1)1. Définitions	2
1)2. Données et chiffres clés	3
1)3. Origines des maladies rares.....	4
2) Histoire et avancées	6
3) La recherche et les maladies rares.....	7
3)1. Les essais thérapeutiques.....	8
3)2. Coûts des essais thérapeutiques	9
4) Les traitements des maladies rares	11
4)1. Accessibilité des traitements.....	11
4)2. Médicaments orphelins	13
5) Financement de la recherche clinique autour des maladies rares	16
5)1. Généralités sur le financement des essais cliniques.....	16
5)2. Incitations gouvernementales	18
5)3. Associations de patients	20
II) Les limites de la recherche sur les maladies rares.....	23
1) Présentation des résultats d'enquête	23
1)1. Enquête dans la population générale.....	24
1)2. Enquête auprès d'individus ayant une maladie rare	27
2) Financements et rentabilité	30
2)1. Calcul du retour sur investissement	30
2)2. Calculs de rentabilité.....	32
2)3. Un marché en évolution	35
3) Recrutement et éthique.....	39
3)1. Difficultés et recrutement	39
3)2. Information patient et recueil du consentement	40
4) Présentation d'un essai clinique Maladies rares	41
4)1. Description de l'étude	41
4)2. Contraintes méthodologiques	42
4)3. Résultats.....	43
III) Proposition de solutions pour la recherche sur les maladies rares.....	43
1) Améliorer les financements.....	43
1)1. Financement de la recherche.....	43
1)2. Inciter les laboratoires à développer des traitements	44
1)3. Alléger les démarches réglementaires	46

2) Améliorer la communication.....	47
2)1. De la communication à l'amélioration.....	47
2)2. La communication en recherche	50
3) Dynamiser le recrutement.....	51
4) Autres solutions.....	53
4)1. Vers le progrès.....	53
4)2. Rare 2017	53
Conclusion.....	55
Bibliographie.....	57
Sommaire des Annexes	65

Tables

- **Illustrations**

Figure 1 : Les Français et les maladies rares (6).....	4
Figure 2 : Les origines des maladies rares (2).....	5
Figure 4 : Essais cliniques en France période 2014-2015 (15).....	10
Figure 5 : Schéma explicatif simplifié pour la thérapie génique (25).....	14
Figure 6 : Schéma explicatif thérapie cellulaire (cellules cardiaques) (26)	15
Figure 7 : Recettes issues du téléthon 2016 (40)	21
Figure 8 : Savez-vous ce qu'est une maladie rare ?	24
Figure 9 : Connaissez-vous dans votre entourage ?	24
Figure 10 : Savez-vous ce qu'est une maladie rare ? (Ciblé sur les personnes ayant un proche souffrante dans son entourage)	25
Figure 11 : Savez-vous ce qu'est une maladie orpheline ? (Ciblé personnes ayant un proche malade).....	25
Figure 12 : Savez-ce qu'est une maladie orpheline ?	25
Figure 13 : Nombre de patients en France	27
Figure 14 : Origine des pathologies dans l'enquête.....	28
Figure 15 : Participation à une étude clinique.....	29
Figure 16 : Participation à un essai clinique médicament.....	29
Figure 17 : Pensez-vous que la recherche est suffisante ?	29
Figure 18 : Schéma simplifié des étapes de développement d'un médicament (45).....	32
Figure 19 : R&D investissements Europe (En millions d'euros).....	35
Figure 20 : Cumul total des désignations maladies rares USA, Europe et Japon (45)	37
Figure 21 : Pipeline Européen jusqu'en 2022 (45).....	37
Figure 22 : Journée internationale des maladies rares.....	47
Figure 23 : Campagne Vaincre la mucoviscidose 2017-2019.....	49
Figure 24 : Web série "Les essais cliniques ça me fait peur..."	50
Figure 25 : Sondage Roche santé du futur (76).....	52

- **Tableaux**

Tableau 1 : Associations de patients	26
Tableau 2 : Nombre de nouvelles molécules entre 1990 et 2009	35

Introduction

Les maladies rares regroupent de nombreuses pathologies qui affectent un nombre restreint de personnes, le seuil est fixé à 1/2000 en Europe. (2) Les maladies rares sont de diverses origines. Le terme de « rare » met certes en évidence un nombre de malade restreint, cependant, même si une pathologie précise affecte peu de personnes il existe près de 7000 maladies rares différentes. C'est pourquoi à l'échelle de toutes les maladies rares, la prévalence est plus importante. En effet, près de 3 millions de personnes en France souffrent d'une maladie rare. Ce nombre s'élève à près de 30 millions en Europe, soit près d'une personne sur 20. (2)

Peu de personnes ont conscience de cette problématique. Un grand nombre de pathologies restent sans traitement. Les maladies rares sont un enjeu de santé publique, des patients souffrent quotidiennement de pathologies et ne trouvent pas de solutions de traitements. La recherche sur les maladies rares a longtemps été insuffisante, les mécanismes d'action des maladies étaient peu connus, c'est pourquoi il existe à l'heure actuelle peu de traitements.

De part ce nombre restreint de patients atteints, il n'était pas rentable pour les laboratoires pharmaceutiques de développer des traitements, les coûts de développement et notamment les coûts de la recherche étant élevés. Les études cliniques sont d'autant plus coûteuses dans ce domaine que pour d'autres pathologies car il est nécessaire d'ouvrir de nombreux centres dû à une disparité géographique de la répartition des patients.

La communication autour des maladies rares reste un problème majeur. Dans le cadre de ce mémoire, une enquête a été menée, elle met en évidence plusieurs impasses dans le domaine des maladies rares dont la communication, aux tiers personnes mais également aux professionnels de santé. Ce manque de communication pourrait-il expliquer le manque d'implication qui a longtemps existé dans ce domaine ?

Nous verrons que des actions ont d'ores et déjà été mises en place depuis quelques années. Par exemple, des actions afin d'inciter les laboratoires à développer des

médicaments, mais aussi des actions mises en place par les associations de patients afin de sensibiliser à la problématique des maladies rares. Cela s'avère insuffisant puisque peu de pathologies peuvent être traitées à l'heure actuelle.

L'objectif de ce mémoire est de définir quels sont les enjeux éthiques et financiers autour de la recherche sur les maladies rares.

Dans cet objectif, nous verrons dans un premier temps le cadre des maladies rares et les spécificités de la recherche sur les maladies rares. Les actions déjà mises en place afin de faire avancer la recherche seront présentées.

Ensuite, les limites de la recherche sur les maladies rares seront présentées, à travers une description des résultats d'une enquête menée sur la thématique des maladies rares, mais aussi la présentation d'un essai clinique dans ce domaine.

Enfin, dans une troisième partie, des propositions de solutions pour développer et dynamiser la recherche seront présentés. Notamment, comment créer de nouveaux financements et comment développer la communication.

I) Contexte

1) Les maladies rares

1)1. Définitions

Une maladie est « l'altération de la santé, des fonctions des êtres vivants (animaux et végétaux), en particulier quand la cause est connue (par opposition à *syndrome*). »

(1)

“Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personne et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté.” (3)

Une maladie rare est par définition une maladie dont la *prévalence* est faible, c'est-à-dire que, dans une population donnée, le nombre de personnes présentant la maladie est faible. Le seuil est fixé à 1/2000 en Europe. (3)

Néanmoins, la qualification de maladie rare est régio-dépendante. Dans une région donnée, une maladie peut être rare alors qu'elle ne l'est pas dans une autre. (3) Nous pouvons citer l'exemple de la *Thalassémie*, qui est une *anémie* dont l'origine est

génétique. Elle est rare dans le nord de l'Europe mais ne l'est pas autour de la méditerranée. En effet, cette mutation génétique est plus répandue dans cette région du monde. (3,4)

1)2. Données et chiffres clés

En 2012, on dénombrait près de 6 000 à 7 000 maladies rares dans le monde. Cet effectif ne cesse de croître : chaque mois, près de 5 nouvelles maladies sont décrites dans la littérature scientifique et médicale. (2,3)

Même si les maladies rares sont caractérisées par un nombre restreint de personnes atteintes par la pathologie, il en existe un grand nombre. Peu de personnes sont touchées par une pathologie désignée mais beaucoup de personnes souffrent de maladies rares. En effet, on dénombre près de 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. (2)

Il est important de ne pas confondre les maladies rares et les maladies dites orphelines de traitement. Les maladies orphelines sont des maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement (5). Néanmoins, une maladie rare peut également être une maladie orpheline, c'est une maladie qui touche peu d'individus et pour laquelle aucun traitement n'a été développé.

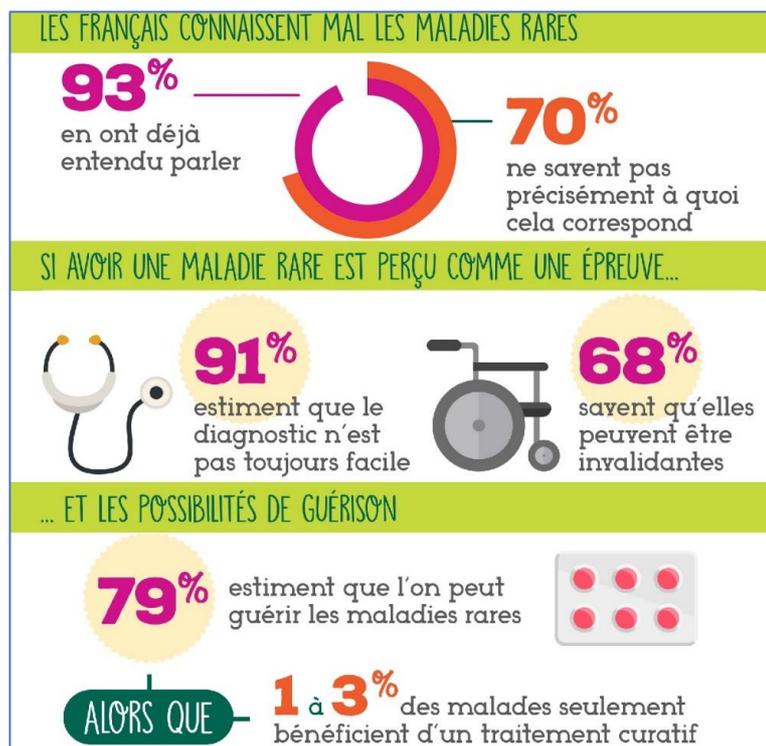


Figure 1 : Les Français et les maladies rares (6)

Les maladies rares sont peu connues du grand public. En effet, les Français connaissent mal ces pathologies, et ignorent les enjeux qui entourent ce domaine. Par exemple, 79% d'entre eux pensent que l'on peut guérir d'une maladie rare alors que seul 1 à 3% des maladies disposent d'un traitement. (Figure 1) (6)

Les maladies rares sont un enjeu médical et humain puisqu'une personne sur 20 est affectée par une maladie rare dans le monde. Actuellement, près 1/3 des patients n'ont pas de diagnostic établi, et le temps moyen d'errance diagnostic est de 4 ans. (2)

Il existe plus de 7000 maladies rares, cependant le nombre de traitements répertorié s'élève à moins de 200

1)3. Origines des maladies rares

1)3.1. Origine génétique

Les causes des maladies rares sont diverses, dans 80% des cas, elles sont d'origine génétique, c'est-à-dire qu'une mutation d'un ou plusieurs gènes engendre un

ou plusieurs dysfonctionnements, et engendre par conséquent la pathologie. (Figure 2) Nous pouvons citer l'exemple de la *mucoviscidose*, maladie rare d'origine génétique causée par la mutation du gène CFTR permettant la production de la protéine CFTR, présente dans certaines muqueuses.

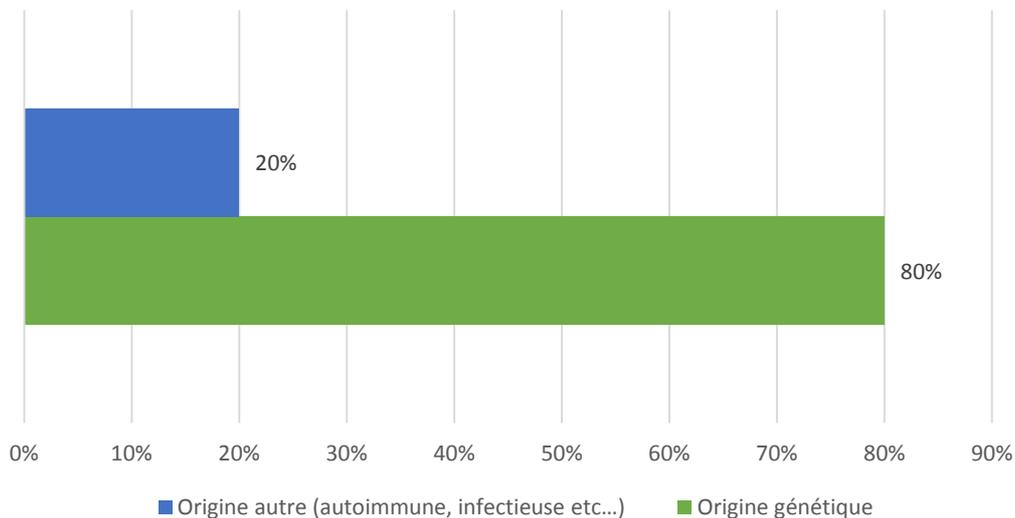


Figure 2 : Les origines des maladies rares (2)

1)3.2. Origine infectieuse

Certaines maladies infectieuses peuvent être qualifiées de rare telles que la maladie de Whipple, pathologie infectieuse chronique qui affecte tous les organes. Elle se manifeste après multiplication de la bactérie *Tropheryma Whipplei*, engendrant une perte de poids, fièvre, *valvulopathie*, *endocardite*, pleurite ou encore maladie inflammatoire oculaire. (7)

La pathologie est traitée par *antibiotique* sur une période de 12 mois, cependant, des rechutes peuvent apparaître. (7)

1)3.3. Origine auto-immune

Une partie des maladies rares sont d'origine auto-immune. (2) Elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement immunitaire. Les défenses immunitaires attaquent des cellules ou constituants de l'organisme, non pathogènes. (8)

Dans le cadre d'une Sclérose en plaques, ce sont les cellules chargées de la synthèse de la gaine de myéline qui entourent et protègent les axones du système nerveux central qui sont attaquées. Cette destruction provoque une altération motrice, sensitive et cognitive. Cette pathologie représente la première cause de handicap sévère chez le jeune adulte. (8,9)

1)3.4. Origine inconnue

Néanmoins, certaines pathologies rares demeurent d'origine inconnue. Il est d'autant plus difficile de développer un traitement *curatif* pour ce type de pathologie dont l'origine est inconnue. Par conséquent, le traitement est le plus souvent symptomatique, il vise à réduire les symptômes. (5)

2) Histoire et avancées

Il y a 50 ans, la connaissance des maladies rares n'était pas la même que de nos jours. En effet, auparavant, le nombre peu important de patients atteints de ces pathologies limitait l'implication des chercheurs. (10) Les ressources humaines, financières et matérielles étaient mobilisées pour connaître et développer des traitements pour des pathologies touchant le plus grand nombre, telles que les pathologies cardiovasculaires, les cancers et maladies infectieuses.

Les avancées concernant les maladies rares ont suivi les avancées scientifiques, plus précisément, le projet de séquençage du *génom*e humain au début des années 90. En effet, près de 80% des maladies rares sont d'origine génétique, ce projet a donc permis d'identifier des gènes, et de définir l'origine de nombreuses pathologies. (10)

De plus, la recherche sur ces pathologies a permis de mieux comprendre les mécanismes physiologiques. Comprendre les mécanismes d'actions de certaines pathologies a permis d'orienter la recherche de traitements et de définir leur action physiologique. (10) Prenons l'exemple de la compréhension des mécanismes de

vieillesse cellulaire grâce à la recherche sur Progeria (maladie induisant un vieillissement accéléré). (11)

Le développement d'internet a permis aux chercheurs de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), de créer un réseau répertoriant la majorité des maladies dites rares : Orphanet. (10) Chaque maladie dispose d'une fiche descriptive sur ce site, avec les mécanismes d'actions et les professionnels référents dans le domaine. Des chercheurs mettent régulièrement à jour la base de données Orphanet en se référant aux dernières publications scientifiques. Orphanet est devenue une base de données de référence à l'échelle internationale pour les maladies rares. Elle répertorie près de 6000 maladies. (10)

Au cours du temps, les maladies rares sont devenues un domaine de recherche prioritaire. De nombreuses actions, qui vous seront décrites, ont permis aux patients souffrant de ces maladies d'avoir accès à des traitements.

3) La recherche et les maladies rares

Le terme recherche reste vaste puisqu'il existe différents types de « recherche ». Pour illustration, nous définirons la recherche fondamentale et la recherche clinique.

La recherche fondamentale a pour objectif de définir les mécanismes naturels, du vivant, notamment les organismes humains et tous ceux avec quoi il interagit. (12)

La recherche clinique est l'ensemble des études réalisées sur la personne humaine, avec comme objectif l'amélioration des connaissances biologiques ou médicales. (13)

Dans le cadre des pathologies rares, la recherche fondamentale va permettre d'identifier les mécanismes d'action d'une pathologie afin de trouver un moyen de stopper sa progression ou de l'éliminer. Alors que la recherche clinique va permettre de tester de nouvelles méthodes de soins, ou de nouveaux traitements après des études précliniques chez l'animal.

3)1. *Les essais thérapeutiques*

Concernant le médicament, il sera nécessaire d'effectuer plusieurs essais cliniques chez l'Homme avant la mise sur le marché d'un traitement. Les essais de phase I, sont la première administration chez l'Homme sain (parfois malade selon l'aire thérapeutique). L'objectif de ces essais est d'évaluer la toxicité de la molécule, l'essai se déroule dans un centre spécialisé et sur un petit groupe de patients.

La seconde étape est l'essai de phase II, qui permet de déterminer la tolérance et l'efficacité chez le malade, notamment, en déterminant la dose minimale efficace, réalisé sur 100 à 300 patients.

Enfin, les essais de phase III ont pour but de déterminer l'intérêt thérapeutique face à un autre traitement ou un placebo. L'essai est réalisé sur un plus grand nombre de patients. Ces essais permettent aux autorités décisionnaires, après l'analyse des résultats, de définir si le traitement pourrait être mis sur le marché. (13)

Réaliser des essais cliniques requiert la mobilisation de ressources financières mais aussi humaines. En effet, les essais cliniques représentent un coût non négligeable dans le développement d'un médicament.

3)2. Coûts des essais thérapeutiques

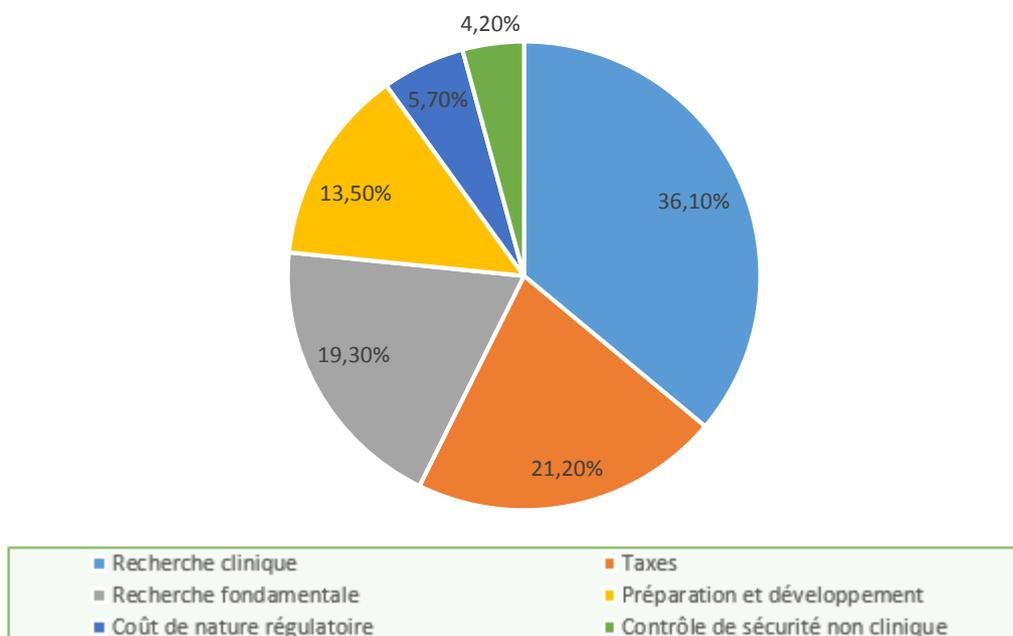


Figure 3 : Répartition des coûts de développement d'un médicament (14)

Selon un article d'interpharma sur le marché du médicament en Suisse, la recherche clinique représente 36,1% des coûts de développement d'un médicament, sans compter les coûts réglementaires (dépôt, brevet etc...). (Figure 3) Un essai clinique médicamenteux, va coûter plusieurs millions d'euros à l'industriel qui va le réaliser, de la production du traitement à la rémunération des personnes qui vont gérer l'étude (promotion et investigation). La promotion de l'étude, c'est-à-dire l'organisation logistique et réglementaire de l'étude sera réalisée soit par le laboratoire, soit par une CRO (contract research organization) mandatée. L'investigation se déroulera dans les centres, habilités et compétents, respectant les BPC (Bonnes pratiques cliniques), ayant accepté de participer à l'étude.

La réalisation des études permettant la mise sur le marché d'un médicament est donc un investissement conséquent pour les laboratoires pharmaceutiques, cependant, les maladies rares sont par définition des pathologies qui atteignent peu de personnes.

Quel pourrait-être l'intérêt des laboratoires ? Qu'en est-il de la rentabilité et du retour sur investissement ?

Selon une enquête du Leem datant de 2016 (15), les essais cliniques sur les maladies rares représentaient 5% du nombre total d'essais en France entre 2014 et 2015, pour un recensement de 7000 pathologies rares au total. (Figure 4) Nous pouvons comparer au *diabète* qui affecte plus de 400 millions d'individus dans le monde, on ne cesse de connaître des innovations dans le domaine, et de nombreux laboratoires de renom en font leur priorité. (16) Contrairement aux essais sur les maladies rares, cette pathologie à elle seule représentait 7% des essais cliniques en France entre 2014 et 2015. (15)

Durant des années, la priorité était de trouver des traitements pour des maladies considérées comme des fléaux, qui affectaient beaucoup de personnes. Les marchés étant plus vastes, les coûts de recherche et développement pouvaient plus facilement être couverts.

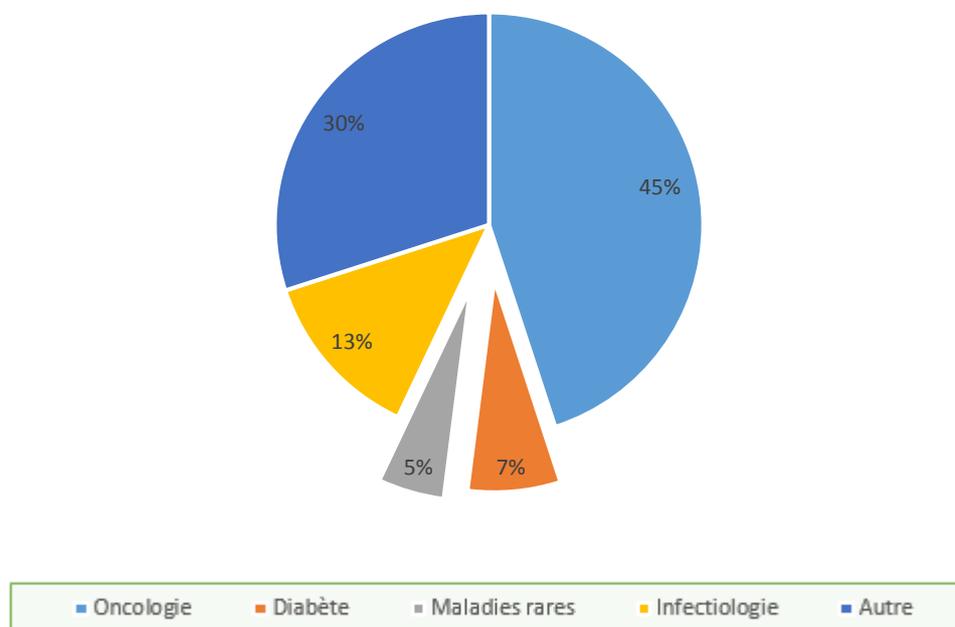


Figure 4 : Essais cliniques en France période 2014-2015 (15)

4) Les traitements des maladies rares

4)1. Accessibilité des traitements

4)1.1. Autorisation de mise sur le marché

L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est nécessaire pour qu'un médicament soit commercialisé. La mise sur le marché d'un médicament requiert au préalable des études qui vont permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement. Des études sur l'animal puis sur l'Homme. Ces données seront fournies dans le dossier d'AMM afin que l'organisme qualifié puisse juger de la sécurité et utilité du médicament. (17)

En Europe, il existe une demande d'autorisation de mise sur le marché communautaire. La demande est effectuée dans un Etat membre de la communauté Européenne, et si le médicament obtient une autorisation dans un pays, il peut être distribué dans tous. Cette procédure est coordonnée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'autorisation est réévaluée 5 ans après la première mise sur le marché. Si de nouvelles données de sécurité mettent en cause le rapport bénéfice/risque du médicament, il peut être retiré du marché. (17)

En France, l'autorisation est distribuée par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM). (17)

Pour la mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis, la demande spécifique doit être effectuée auprès de la Food and Drug Administration (FDA). Il existe une harmonisation à l'échelle Européenne mais pas à l'échelle internationale. Il est donc nécessaire d'effectuer une demande dans chaque pays dans lequel le médicament sera distribué. Cela représente un temps de travail considérable pour le laboratoire et des ressources humaines. D'autant plus que les coûts de développement, production et recherche sont déjà très élevés.

Obtenir une AMM pour un médicament n'est donc pas une procédure simple et rapide, beaucoup de frais sont engagés par les laboratoires. De la découverte de la molécule à la mise sur le marché du traitement il peut se passer près de 15 années. Les brevets procurent une protection pour une nouvelle molécule de 20 ans. Les laboratoires doivent rentabiliser les coûts avec environ 5 ans d'exclusivité sur le marché. (17) Au vu des enjeux financiers, nous comprenons pourquoi les laboratoires pharmaceutiques étaient auparavant moins impliqués dans le développement de traitements destinés à un nombre restreint de personnes.

4)1.2. Autorisation temporaire d'utilisation

Néanmoins, certains patients souffrant d'une pathologie orpheline restent sans alternatives thérapeutiques. Lorsque des molécules sont en procédure d'essai et qu'il n'y a aucune alternative thérapeutique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) peuvent être délivrées à titre exceptionnel pour accéder à des traitements innovants, en Europe et à l'international.

En France, le cadre réglementaire des ATU impose que le traitement ne puisse être différé, par exemple lorsque le pronostic vital est engagé. Une ATU nominative est alors délivrée à l'individu en danger. Les ATU peuvent également être de cohorte, c'est une autorisation pour un groupe de personnes. (18)

Par exemple, Mozobil un facteur de croissance de la lignée granulocytaire, utilisé au préalable lors de thérapies cellulaires, a bénéficié d'une ATU de cohorte en Europe entre la fin des essais et sa mise sur le marché pour 1 an. (19)

4)1.3. Utilisation hors AMM

Il est également possible d'effectuer des prescriptions hors AMM dans le cadre de pathologies rares. Le cadre impose que le traitement soit déjà sur le marché pour une ou plusieurs indication(s) spécifique(s). Cependant, il a été démontré qu'il pourrait avoir un intérêt dans une autre indication.

En France, le cadre réglementaire est devenu plus strict suite au scandale du médiateur en 2009. Le médiateur était un traitement antidiabétique, qui était utilisé comme coupe-faim, des faits de sécurité ont montré que le traitement pouvait provoquer des accidents cardiaques.

Par conséquent, le cadre est clairement défini, les prescriptions hors AMM sont autorisées si le médicament bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), ou si le prescripteur juge indispensable le recours à ce traitement. Dans ce cas, le patient doit être informé que le traitement est utilisé en dehors de son autorisation. (20,16)

4)2. Médicaments orphelins

Par définition, un médicament est qualifié d'orphelin lorsqu'il permet de traiter une maladie rare. Orphanet référence les nouveaux médicaments orphelins régulièrement. Une liste des médicaments orphelins est sur le site. A l'échelle Européenne, les médicaments sont également répertoriés sur le site d'EURORDIS, qui est une organisation regroupant des associations de patients. (21,22)

Longtemps délaissés, les médicaments orphelins constituent un véritable espoir pour des milliers de patients souffrant de pathologies rares. Des mesures incitatives, qui vous seront présentées dans la suite de ce mémoire, ont été prises par les pouvoirs publics afin de créer un climat réglementaire favorable et afin d'orienter les industriels vers le développement de ces traitements. (21)

L'avancée de la science notamment dans le domaine de la génétique fin des années 80, et le projet de séquençage du génome ont permis de découvrir de nouvelles modalités de traitements. De nouvelles thérapies qualifiées de "thérapies innovantes" se sont développées au cours du temps : thérapie cellulaire, thérapie génique, iPS (Induced pluripotent stem cells) etc ... (21,23)

Auparavant, dans le cadre des maladies rares, les traitements pharmacologiques classiques qui étaient utilisés, traitaient les symptômes et permettaient aux patients d'avoir une meilleure qualité de vie. Alors que, les thérapies innovantes tendent à être curatives. (23)

4)2.1. La thérapie génique

Dans le cadre de pathologies liées à une mutation génique, la thérapie génique représente une réelle opportunité lorsqu'on connaît le ou les *gènes* impliqué(s). (24) La thérapie génique consiste à remplacer le gène malade dans l'organe concerné. (Figure 5) Réaliser cette technique nécessite une connaissance exacte du gène concerné. Il faut pouvoir synthétiser un allèle sain que l'on associe à un promoteur qui lancera la machinerie de synthèse. Le tout est transporté au noyau de la cellule par un vecteur (viral, liposome). (24)

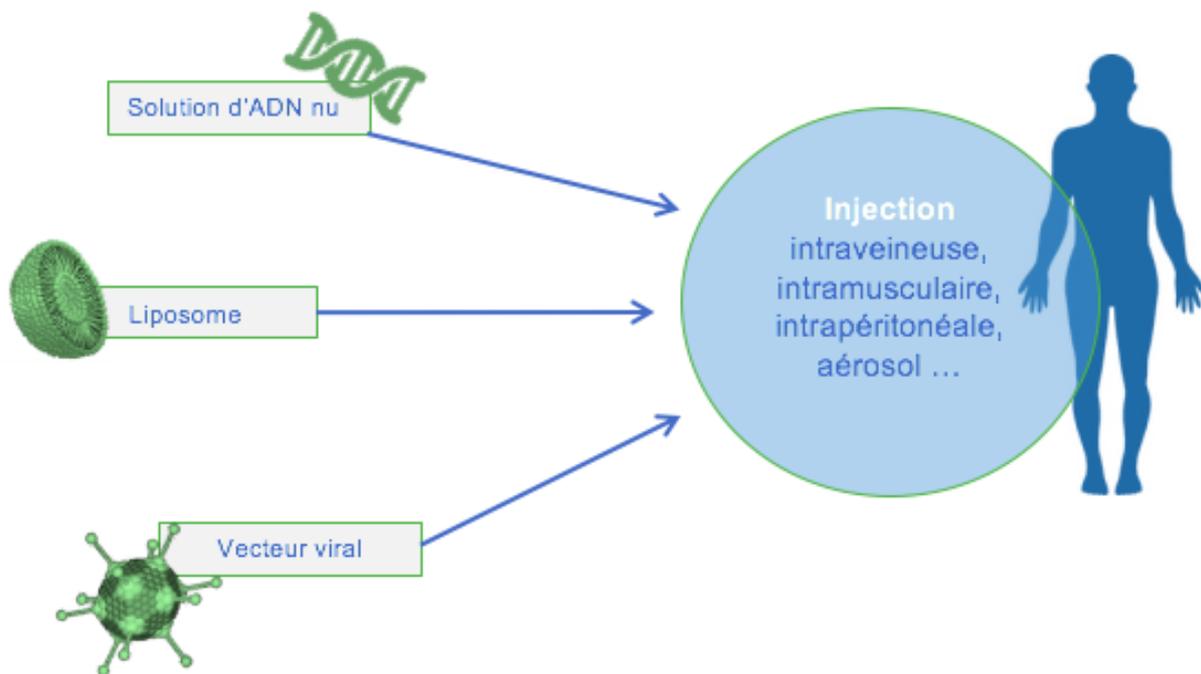


Figure 5 : Schéma explicatif simplifié pour la thérapie génique (25)

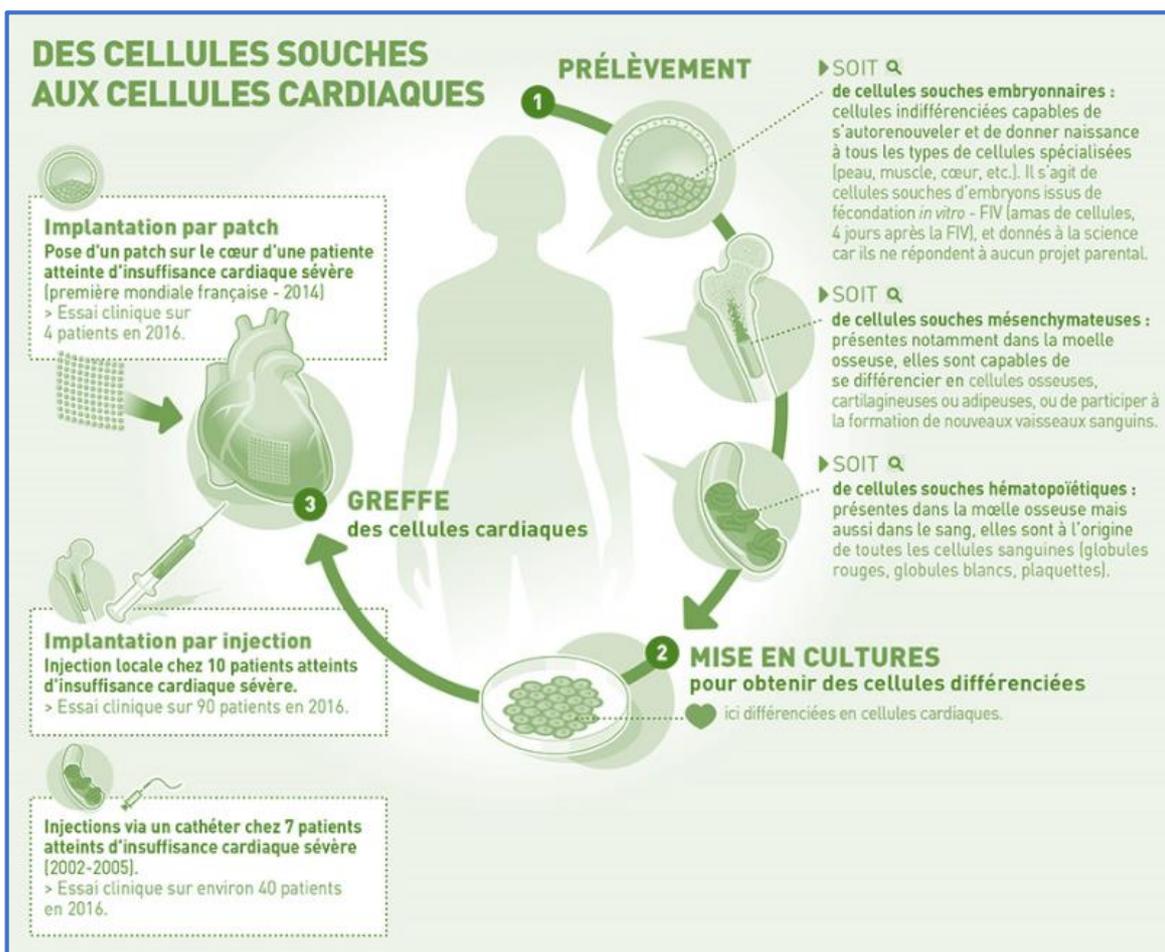


Figure 6 : Schéma explicatif thérapie cellulaire (cellules cardiaques) (26)

La thérapie cellulaire est une technique permettant de greffer des cellules, pouvant être des cellules souches ou des cellules provenant d'un donneur ou du patient lui-même. (Figure 6) L'objectif étant de restaurer la fonctionnalité d'un tissu ou d'un organe. Les cellules souches sont des cellules qui ont la particularité de produire des cellules spécialisées. Les cellules souches pluripotentes permettent de donner tout type de cellules de l'organisme, elles sont d'origine embryonnaire. Dorénavant, il est possible d'induire la production de cellules souches pluripotentes, par une technique appelée iPS. L'innovation repose sur le développement de cellules pluripotentes à partir de cellules adultes différenciées. (27)

Des essais cliniques se développent autour de la thérapie cellulaire, notamment un essai sur la production d'iPS et la transplantation de cellules dans le cadre de

pathologies neurologiques rares telles que la chorée de Huntington en Israël (pathologie neurodégénérative). (28)

5) Financement de la recherche clinique autour des maladies rares

5)1. Généralités sur le financement des essais cliniques

La recherche en santé peut être financée de deux manières : par des sociétés privées ou des promoteurs *institutionnels*. Les sociétés privées sont le plus souvent les laboratoires pharmaceutiques qui financent l'intégralité des projets de la recherche fondamentale en laboratoire à la recherche clinique chez l'Homme.

5)1.1. Financement par les laboratoires

De manière générale, les essais cliniques sur le médicament sont financés par le laboratoire pharmaceutique qui développe le traitement.

Cependant, les études cliniques ne concernent pas uniquement les médicaments. Des études de qualité de vie ou encore des études sur les pratiques peuvent être menées par des promoteurs institutionnels.

Par exemple, une étude peut comparer deux rythmes d'administration d'un traitement, ou comparer deux traitements différents.

Les financements de ces projets sont variables. Les laboratoires peuvent financer des projets institutionnels, ils ont alors des droits sur les données collectées. En règle générale, les laboratoires financent des projets qui peuvent apporter une plus-value à leur produit.

5)1.2. Appels à projets

L'attribution de financement nécessite la construction d'un protocole clair et compréhensible de tous, ainsi qu'une grille budgétaire précise. La réponse à un appel à projet (AAP) se fait en plusieurs étapes. Premièrement, une lettre d'intention, un

certain nombre de projet est retenu selon l'AAP. Le dossier complet est ensuite soumis, un jury d'experts impartiaux évalue les projets et sélectionne-le ou les projets qui seront financés.

Des appels à projet sont régulièrement lancés par le ministère des solidarités et de la santé, plus précisément la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), ils portent sur différentes thématiques. (29)

Nous pouvons citer les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC), qui ont pour but de dynamiser la recherche, améliorer la qualité des soins et de découvrir de nouvelles innovations thérapeutiques. (30) Il y a les PHRC nationaux et les PHRC interrégionaux, avec notamment les PHRC-K en cancérologie. Après une étape de sélection, si le projet est retenu, les allocations pour les financements du ministère sont variables selon les projets. Un budget doit être soumis avec le projet, une partie ou la totalité de ce dernier est versé selon l'étude.

Les structures de recherche institutionnelle sont également financées par les MERRI (Mission d'enseignement, de recherche, de référence et de l'innovation), c'est un financement national alloué aux hôpitaux. Les MERRI sont attribués selon certains critères qui vont déterminer l'étendue du financement. Il y a une part modulable qui varie en fonction des publications référencées sur SIGAPS, du recrutement dans les essais cliniques et du nombre de brevets déposés. Il existe également une part variable selon le nombre d'appels à projet retenus et financés, l'enseignement et la formation du personnel médical et paramédical, et le financement « centre de référence ». Dans le cadre de maladies rares des désignations de « centre de référence » existent.

De plus, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) finance un projet académique par an, et l'Agence Nationale de Recherche (ANR) lance chaque année un plan d'action de recherche en adéquation avec le plan national. (31)

En 2014, un programme de recherche Européen est lancé dans l'objectif de stimuler la recherche et l'innovation sur le continent. L'Europe souhaite mettre à

disposition 80 milliards d'Euros d'ici 2020 : programme Horizon 2020. La recherche sur les maladies rares est une thématique prioritaire dans ce programme. (32)

5)1.3. Associations et fondations

Des associations et fondations, qui seront décrites dans la suite du mémoire, réunissent des fonds pour la recherche, ils lancent ensuite des appels à projets et attribuent un financement. (33)

5)2. *Incidations gouvernementales*

5)2.1. Plan maladies rares 1

Destinés à un petit nombre de patients, les médicaments orphelins ne permettent pas à l'entité qui le distribue de recouvrir les frais engagés pour leur développement. Les patients souffrant de ces pathologies devraient pouvoir bénéficier des progrès scientifiques, c'est pourquoi, des mesures incitatives sont mises en place par les pouvoirs publics à l'attention des laboratoires pharmaceutiques. (15)

Suite à la loi relative à la santé publique de 2004, les maladies rares sont classées dans les 5 priorités. Le premier Plan maladies rares est né, et s'est exécuté entre 2005 et 2008. Il vise à attribuer des fonds pour faire progresser la problématique des maladies rares. Les maladies rares deviennent en 2005 une thématique prioritaire pour les PHRC. Une campagne de communication autour des maladies rares naît notamment pour les usagers et les professionnels de santé. Le plan national a permis la mise en place de centres de référence des maladies rares afin de garantir l'égalité des chances et l'accès aux soins. Les maladies rares invalidantes et graves bénéficient de l'ALD (affection longue durée), qui permet aux patients d'être indemnisés en totalité dans le cadre de la prise en charge de leur maladie. De plus, certains traitements qui étaient utilisés hors AMM, ont pu être remboursés par la sécurité sociale. L'Institut de Veille Sanitaire a été chargé de mettre en place et de coordonner la veille *épidémiologique* des maladies rares afin de mieux connaître les maladies rares et leur progression. (34)

Un second plan maladies rares est lancé entre 2011 et 2016. (34) Le plan incite les centres de références à collaborer afin d'effectuer un partage de compétences par la création de filières. Il y a également eu la création de plateformes de diagnostic approfondi dédiées aux maladies rares afin d'optimiser les moyens d'investigation les plus avancés. (35)

L'objectif est un accès au diagnostic équitable, les patients bénéficient de meilleures conditions de diagnostic. Le plan avait également comme objectif de créer une banque nationale de données sur les maladies rares (BNDMR) à partir des registres sur ces maladies et des données des centres de référence. De plus, la nomenclature Orphanet est devenue utilisable dans le cadre du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) afin d'améliorer la connaissance des parcours de soin des patients. Le contenu et l'ergonomie du réseau Orphanet a été mis à jour afin qu'il devienne une référence complète pour les patients et les professionnels. La *télémedecine* était en plein essor au début du plan maladies rares 2, le développement de l'usage de la télémedecine dans la prise en charge des maladies rares était également un axe du plan. En termes de diagnostic, une extension du dépistage *néonatal* des maladies rares apparaît avec le dépistage de pathologies non imposé dans le code de santé publique. Un objectif de recensement des traitements utilisés hors AMM est demandé afin de sécuriser les conditions de prescription. La communication aux patients et professionnels de santé est encore un axe de développement tout comme lors du premier plan. (35)

La fondation maladies rares est créée en 2012 par : l'AFM-Téléthon, l'Alliance Maladies rares, l'INSERM, la conférence des Directeurs Généraux de centres hospitaliers et la conférence des Présidents d'Universités. L'objectif de la fondation est de décrypter les maladies rares et d'améliorer le quotidien des malades. (35) Le plan visait également à promouvoir la recherche fondamentale et clinique, en favorisant la recherche translationnelle (continuum fondamental et clinique), et à travers le lancement d'AAP (ANR etc...). (35)

Le plan 2011-2016 souhaitait conforter la collaboration Européenne et Internationale pour lutter contre les maladies rares. Avec notamment, une incitation à l'utilisation de l'infrastructure ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) dans le cadre des maladies rares pour permettre le développement d'études à l'échelle Européenne (mature, construction, exécution et valorisation des projets). (35)

5)2.3. Exclusivité commerciale

Depuis 2001, afin d'inciter les laboratoires à développer de nouveaux traitements pour les maladies rares, le règlement Européen permet une exclusivité commerciale de 10 ans si le traitement bénéficie du statut dérogatoire de médicament orphelin (36). Aucun médicament générique ne pourra être développé durant cette période, ce qui pourrait permettre aux laboratoires de rentabiliser les frais de développement des médicaments. Aux Etats-Unis, cette exclusivité existe depuis 1983, et est de 7 ans.

5)3. Associations de patients

Des associations des patients ont été créées dans le but de développer des actions et récolter des fonds. Elles visent également à apporter un soutien aux malades et leur famille. Le phénomène associatif est d'autant plus prononcé dans le cadre des maladies rares.

Alliance maladies rares créée en 2000, est composée de plus de 200 associations de malades. (37)

5)3.1. AFM Téléthon

AFMtéléthon est l'association de malades la plus connue pour les maladies rares, créée en 1958, engagée dans la lutte contre les maladies neuromusculaires génétiques rares. L'association a été créée par des parents sentant la médecine impuissante face à la pathologie de leurs enfants, elle est reconnue d'utilité publique par l'Etat en 1976. L'AFM téléthon vise à développer des thérapies innovantes en accentuant la recherche et le développement autour de ces pathologies. Avec le laboratoire généthon créé en 1992, financé par les dons du Téléthon, qui a notamment

permis le développement des premières cartes du génome humain et permis la découverte de gènes responsables de certaines pathologies. Il y a également I-stem pour la recherche de cellules souches et l'institut de *Myologie*.

Le premier Téléthon a eu lieu en 1987 en France, il existait déjà depuis près de 20 ans aux Etats-Unis. La mobilisation fut exceptionnelle avec près de 27 millions d'euros collectés durant ce marathon télévisuel. Les fonds récoltés ont permis à l'AFM-téléthon de lancer des appels d'offre de recherche génétique et d'équiper les laboratoires.

A partir de 2010, des traitements de thérapie génique ont été produits par Généthon Bioprod, le plus grand laboratoire au monde pour la production de médicaments issus de thérapies géniques, filiale de Généthon. (38;39)

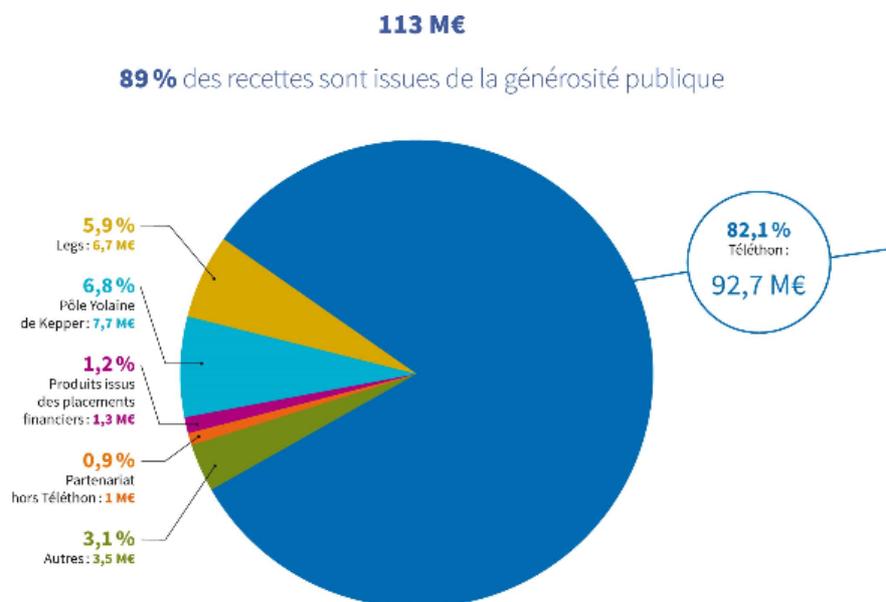


Figure 7 : Recettes issues du téléthon 2016 (40)

Plus de 80% des recettes de l'AFM téléthon en 2016 provenait des dons issus du Téléthon. (Figure 7) Ce marathon télévisuel permet d'une part de sensibiliser la population à la problématique des maladies rares, et d'autre part de financer les actions de l'AFM-téléthon, et par conséquent faire progresser la recherche.

5)3.2. Fondation et plateforme maladies rares

Fondation maladies rares est créée en 2012 dans le cadre du second plan maladies rares détaillé dans la partie précédente.

La plateforme maladies rares est composée de six entités : Alliance maladies rares, AFM téléthon, Eurordis, Fondation maladies rares, Maladies rares info services et Orphanet. L'objectif est de favoriser la reconnaissance des maladies rares comme priorité de santé et soutenir les patients. (39)

5)3.3. Eurordis

A l'échelle Européenne, Eurordis est une alliance d'associations de malades Européenne créée en 1997. Elle est composée de plus de 800 associations Européenne et est financée en partie par l'AFM-Téléthon, des fondations privées et la Commission Européenne.

L'alliance a contribué à l'adoption du Règlement Européen sur les médicaments orphelins en 1999 et le Règlement européen sur les thérapies innovantes en 2007. Elle a organisé la Conférence Européenne sur les maladies rares et la journée Internationale des maladies rares (28 Février). (41)

5)3.4. IRDIRC

A l'échelle internationale IRDIRC (international rare diseases research consortium) est créé en 2011 et la première conférence a lieu en 2013 à Dublin. L'objectif était de développer 200 thérapies et de nouvelles méthodes diagnostiques pour les maladies rares. En 2017, l'IRDIRC a annoncé ses objectifs pour la décennie « Enable all people living with a rare disease to receive an accurate diagnosis, care, and available therapy within one year of coming to medical attention », en résumé permettre à chaque patient de bénéficier d'un diagnostic, de soins et d'un traitement. (42)

Nous pouvons constater une progression au cours du temps, peu connues du grand public il y a quelques décennies, aujourd'hui les maladies rares deviennent une

préoccupation prioritaire. Des organisations nationales et internationales sont apparues ces dernières années afin d'unir les ressources à dispositions et de faire avancer la science, le développement de thérapies.

II) Les limites de la recherche sur les maladies rares

1) Présentation des résultats d'enquête

Les recherches bibliographiques présentées en première partie montrent qu'il existe une méconnaissance des maladies rares. D'une part, par la population générale mais aussi par les professionnels travaillant dans le domaine de la Santé.

Afin de mieux comprendre ce phénomène, une enquête a été menée auprès de 120 personnes dans la population générale. La thématique de recherche était la communication autour des maladies rares et recherche clinique. Le questionnaire est disponible en [Annexe 1](#).

Le questionnaire a été diffusé à une population large afin d'être représentatif de la population générale.

Le questionnaire était complété en ligne et se composait de deux parties. La première partie concerne la population générale (120 réponses) et sa connaissance des maladies rares, et la seconde partie concernait uniquement les personnes souffrant d'une maladie rare (32 réponses).

L'objectif était d'analyser la connaissance des maladies rares de la population générale, et dans la seconde partie de recueillir le point de vu des patients atteints d'une maladie, mais aussi de déterminer dans quelle mesure ils participeraient à des études cliniques.

1)1. Enquête dans la population générale

De manière générale, plus de **90%** des personnes interrogées affirment savoir ce qu'est une maladie rare. (Figure 8)

Nous pouvons observer une répartition équivalente entre les hommes et les femmes. Par conséquent, la population estime savoir ce qu'est une maladie rare. Afin d'affiner l'analyse, les interrogés devaient saisir leur définition d'une « maladie rare ».

Parmi les personnes ayant répondu « Oui » à la question, plus de **5%** n'ont pas donné de réponse pour la définition. La majorité des questionnés ont donné une définition brève, **83%** des définitions comportaient la notion "peu de personnes touchées". Nous pouvons remarquer à travers cette analyse, que **10%** des interrogés confondent maladies rares et maladies orphelines de traitement.

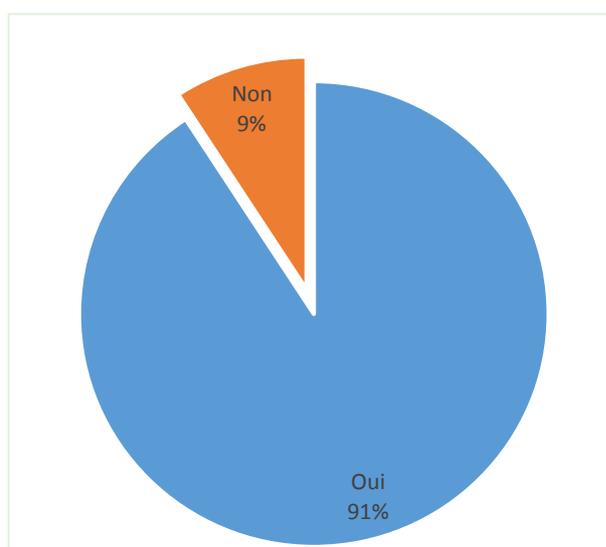


Figure 8 : Saviez-vous ce qu'est une maladie rare ?

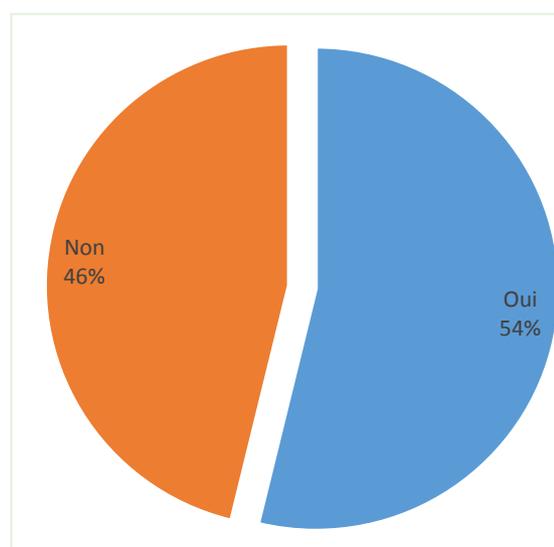


Figure 9 : Connaissez-vous une personne dans votre entourage ?

Dans l'échantillon, près de **54%** des interrogés connaissent une personne dans leur entourage souffrant d'une maladie rare (Figure 9).

Les interrogés ayant une personne souffrant d'une pathologie rare dans leur entourage, sont plus nombreux que la moyenne à avoir répondu « Oui » à la question « Savez-vous ce qu'est une maladie rare ? ». (Figure 10)

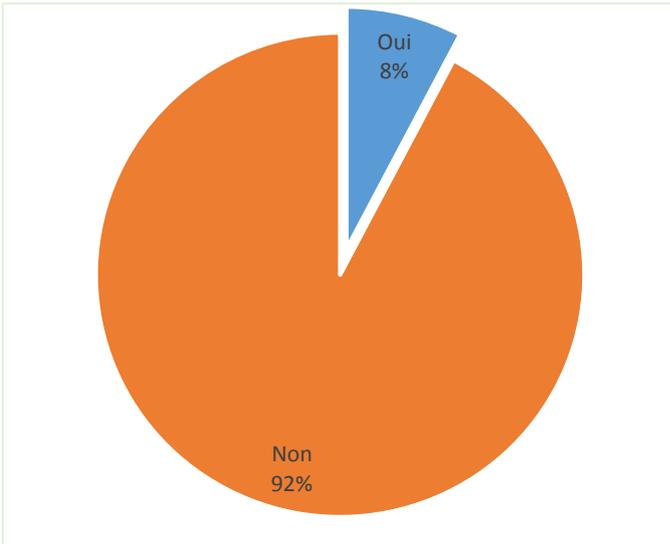


Figure 10 : Savez-vous ce qu'est une maladie rare ? (Ciblé sur les personnes ayant un proche souffrante dans son entourage)

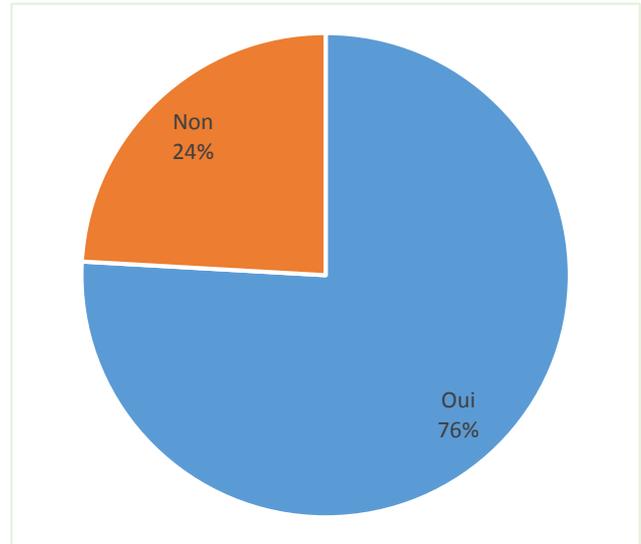


Figure 11 : Savez-vous ce qu'est une maladie orpheline ? (Ciblé personnes ayant un proche malade)

Les personnes dont l'entourage est touché par une pathologie sont plus sensibilisées à la problématique que le reste de la population. De manière générale, il y a une tendance à s'informer lorsqu'un proche est touché par une pathologie.

Cette tendance est accentuée depuis l'apparition des nouvelles technologies de l'information et de la communication, il y a une facilité d'accès à l'information.

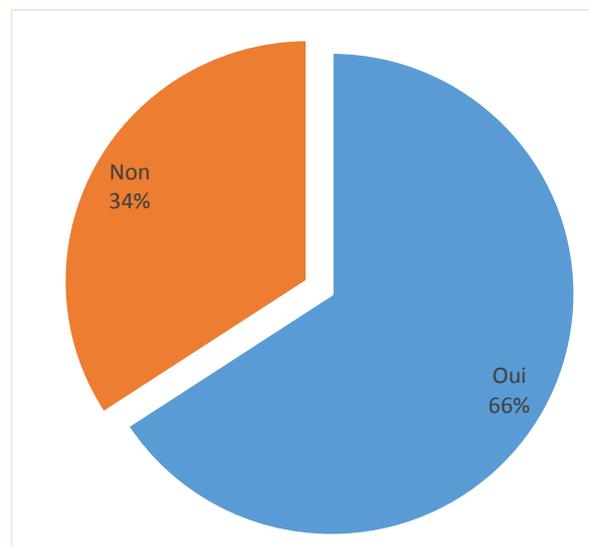


Figure 12 : Savez-ce qu'est une maladie orpheline ?

La définition de maladie orpheline est moins connue, en effet, près de **66%** des interrogés savent ce qu'est une maladie orpheline (*Figure 12*). Les personnes travaillant dans le domaine de la santé ou de la recherche ont répondu « Oui » en plus grand nombre. Il n'existe pas de différence significative quant à la connaissance des

maladies orphelines entre la population générale et les personnes ayant un proche malade (*Figure 11, Figure 12*).

Cependant, la définition donnée pour maladie orpheline est également confuse dans cette population, **20%** seulement se rapproche de la définition. En effet, parmi les interrogés, seul **10%** ont introduit la notion « sans traitement ».

De plus, une personne associe directement la notion de maladie rare à maladie génétique. Le terme de maladie rare est aussi parfois associé à la fatalité. Nous pouvons déduire que la notion de maladie rare reste confuse pour la population générale.

Il a été demandé aux interrogés de citer une maladie rare, les pathologies qui apparaissent le plus souvent en exemple sont : la mucoviscidose, la maladie des os de verre, la *Drépanocytose* et la *Chorée de Huntington*.

La mucoviscidose est connue du grand public notamment grâce aux actions de l'association « *Grégory Lemarchal* » (*Tableau 1*) très médiatisée suite au décès de ce dernier, mais aussi grâce à « *AFM Téléthon* » (*Tableau 1*). Ces deux associations sont les plus citées par les personnes interrogées.

La communication est un facteur très important, à la question « pouvez-vous citer une association », les associations médiatisées ressortent plus fréquemment.

Associations	Fréquence d'apparition
<i>AFM Téléthon</i>	7
<i>Grégory Lemarchal</i>	4
<i>ELA</i>	3
<i>EndoFrance</i>	2

Tableau 1 : Associations de patients

Nous pouvons remarquer que le terme « rare » entraîne une confusion dans l'esprit du grand public. Il y a une tendance à sous-estimer le nombre de personnes atteintes par toutes ces pathologies. Ils comprennent la notion de rareté, signifiant peu de personnes touchées. Mais en vision globale, ils ne se représentent pas la totalité des personnes qui peuvent être affectées par ce type de pathologie.

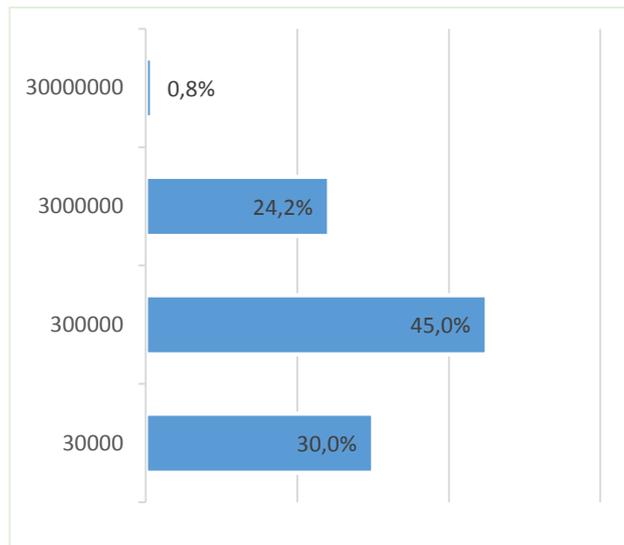


Figure 13 : Nombre de patients en France

En effet, le nombre de patients souffrant d'une maladie rare en France s'élève à 3 000 000, près de **75%** des répondants sous-estime ce nombre global (*Figure 13*).

Une autre problématique peut être soulevée, la population estime ne pas être informée sur ces maladies en France. En effet, plus de **94%** des interrogés pensent que la communication est insuffisante. Ce nombre s'élève à **100%** pour les interrogés travaillant dans le domaine de la santé ou de la recherche.

En conclusion, les maladies rares restent peu connues de la population générale mais aussi des personnes travaillant dans le domaine de la santé. Les associations et pathologies médiatisées sont souvent citées par les interrogés, de ce fait, les campagnes de communication pourraient-être un bon moyen pour informer une population qui estime ne pas avoir assez d'informations en France.

1)2. Enquête auprès d'individus ayant une maladie rare

Dans le questionnaire il était demandé aux répondants de transmettre l'enquête aux personnes de leur entourage souffrant d'une maladie rare. Un formulaire reprenant les mêmes questions a été transmis aux personnes ayant une maladie rare, cependant, des questions spécifiques supplémentaires ont été posées. Le nombre total d'interrogés dans cette population était de 32.

Contrairement aux statistiques *épidémiologiques* des maladies rares, la proportion de maladies auto-immune est plus élevée que celle des maladies génétiques sur notre échantillon. (2) Nous pouvons expliquer ce phénomène par la taille de l'échantillon peu importante, l'objectif était d'avoir un aperçu des réponses pour cette population. (Figure 14)

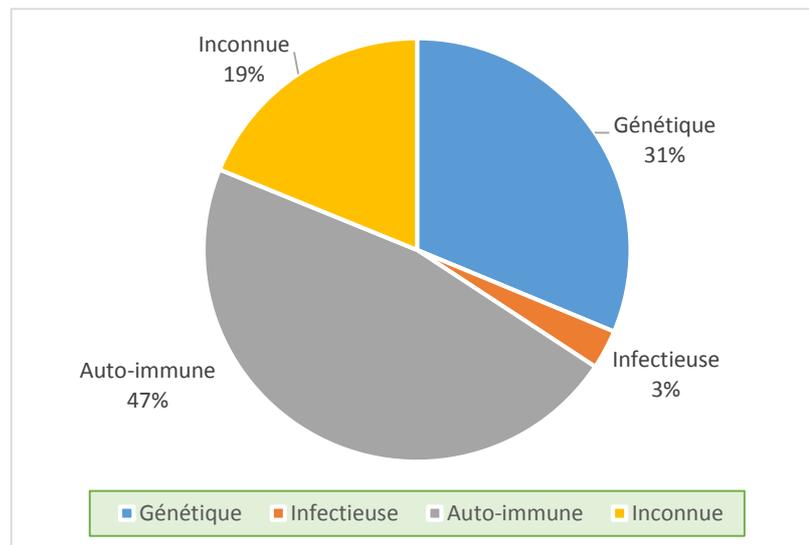


Figure 14 : Origine des pathologies dans l'enquête

Au sein de notre échantillon, plus d'une personne interrogée sur deux souffre d'une maladie qui ne dispose pas de traitement. Cette réponse nous permet de conforter l'hypothèse qu'aujourd'hui un grand nombre de pathologies restent sans traitement, et de nombreux patients restent sans solution.

La recherche, notamment clinique, serait une ouverture pour permettre l'amélioration des connaissances médicales, et par conséquent découvrir des traitements. Cependant, nous pouvons constater que seul 42% des personnes questionnées participeraient à une étude sur leur pathologie (Figure 15), et 26% participeraient à un essai clinique médicament. (Figure 16)

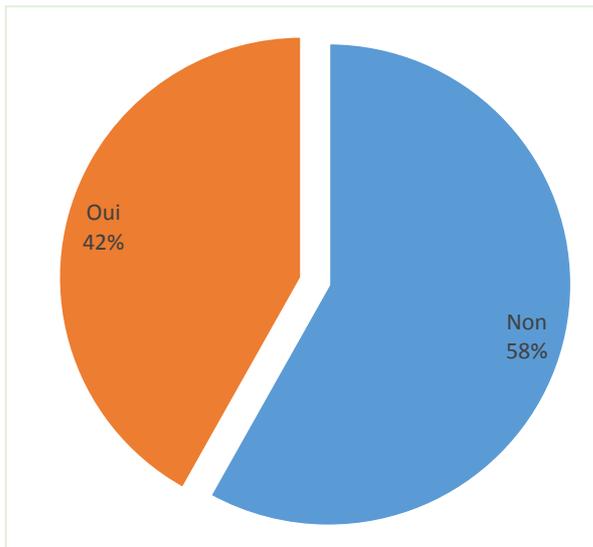


Figure 15 : Participation à une étude clinique

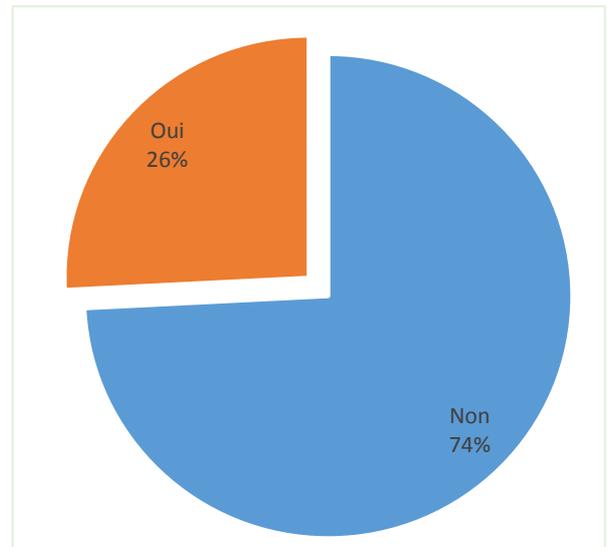


Figure 16 : Participation à un essai clinique médicament

Peu de personnes souhaitent participer à des études sur leur pathologie, cependant, près de 80% des interrogés pensent que la recherche est insuffisante à l'heure actuelle, ce qui est contradictoire. (Figure 17)

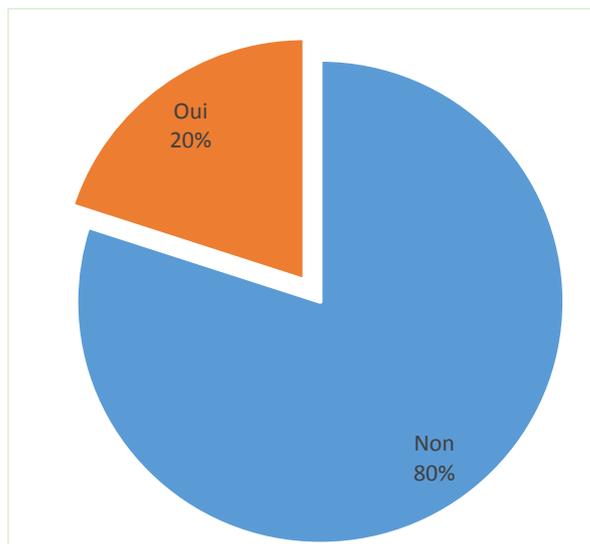


Figure 17 : Pensez-vous que la recherche est suffisante ?

Nous pouvons conclure que la recherche représente une réelle solution selon les interrogés, cependant, ils ne connaissent pas cette dernière, et éprouvent une certaine réticence face à celle-ci. Un manque d'informations et de communication sur la recherche clinique pourrait-être source d'inquiétude pour les patients.

Néanmoins, parmi les personnes dont la pathologie n'a pas de traitement à disposition 54% participeraient à une étude, et **31%** à un essai clinique médicament.

Les patients souffrant d'une pathologie sans traitement sont plus ouverts à la recherche. Se pose la problématique éthique, se sentent-ils obligés de participer à des études afin de bénéficier d'un traitement ?

A travers cette enquête, nous avons pu relever que plus de **25%** des patients estiment que leur médecin ne connaît pas leur pathologie et **77%** disent que leur maladie est méconnue par leur entourage. Par conséquent les patients souffrant de ce type de pathologies pourraient se sentir incompris par leur entourage.

2) Financements et rentabilité

Les laboratoires pharmaceutiques sont des entreprises à but lucratif. Par conséquent lorsqu'ils développent un médicament, l'objectif est d'engendrer des bénéfices à travers les ventes comme toute entreprise. Atteindre la rentabilité lorsqu'une entreprise développe des traitements pour des maladies rares est parfois complexe. Pour comprendre ce phénomène, nous réaliserons une analyse des coûts de développement d'un médicament et de ventes.

2)1. Calcul du retour sur investissement

Selon le rapport de OHE (Office of Health economics) intitulé "The R&D cost of a new medicine", le coût de recherche et développement d'un nouveau médicament serait de **1,5 Milliards de dollars**, soit approximativement **1,2 Milliards d'euros**. Ces résultats ont été obtenus grâce à une enquête se basant sur des chiffres de 2011.(43) Ce chiffre représente l'investissement moyen d'un laboratoire développant une nouvelle molécule, de la synthèse à la mise sur le marché du médicament. Les laboratoires passent par différentes phases de développement pré-clinique détaillées en (*Figure 18*).

- La première étape est la synthèse de la molécule par le laboratoire.

- Ensuite, la molécule passe des tests de pharmacologie expérimentale permettant d'évaluer l'efficacité de la molécule. Dans un premier temps des tests sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, puis sur des cellules. Pour terminer, le futur médicament est évalué sur l'animal.
- Puis, vient l'évaluation toxicologique qui permet de prédire les éventuels effets secondaires de la molécule.
- La quatrième étape est l'évaluation de la *pharmacocinétique* et de la *métabolisation* du médicament, évaluant les propriétés pharmaceutiques et notamment son futur devenir dans l'organisme : Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination (ADME).

Une fois ces phases passées, et que la molécule est jugée ne pas présenter de risque à l'administration chez l'Homme, nous quittons les phases précliniques pour passer aux phases cliniques. Ces phases étant présentées dans la partie I.

- Viennent ensuite les études de phase I, première administration chez l'Homme.
- Puis, les études de phase II permettant de définir la dose optimale.
- Il y a ensuite des études de phase III d'efficacité et de sécurité
- Avant la mise sur le marché du médicament, un certain nombre de procédures administratives est requis : premièrement, l'obtention de l'AMM en elle-même nécessite une demande au préalable. Ensuite, les autorités vont fixer le prix du médicament avec le laboratoire, ainsi que le niveau de remboursement de ce dernier. En France, le prix et le niveau de remboursement du médicament sont fixés à partir de deux critères : le service médical rendu SMR évaluant l'intérêt du médicament ; et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui permet de définir si le médicament apporte un progrès par rapport aux médicaments existants. (44)

- Enfin, l'évaluation post-AMM, ce sont les études de phase IV ou de pharmacovigilance. Elles permettent d'évaluer la sécurité à long terme du médicament, et permettent de pérenniser l'AMM.

Le délai moyen afin d'obtenir une AMM est d'environ 15 ans, et la protection de la molécule par le brevet est de 20 ans. Il y a donc une exclusivité commerciale d'environ 5 ans.

Comme défini précédemment, dans le cadre de traitements orphelins, celle-ci est prolongée afin d'inciter les laboratoires à développer de nouveaux traitements. En effet, avec une courte durée d'exclusivité commerciale, les coûts de développement seront rentabilisés plus tardivement. (45)

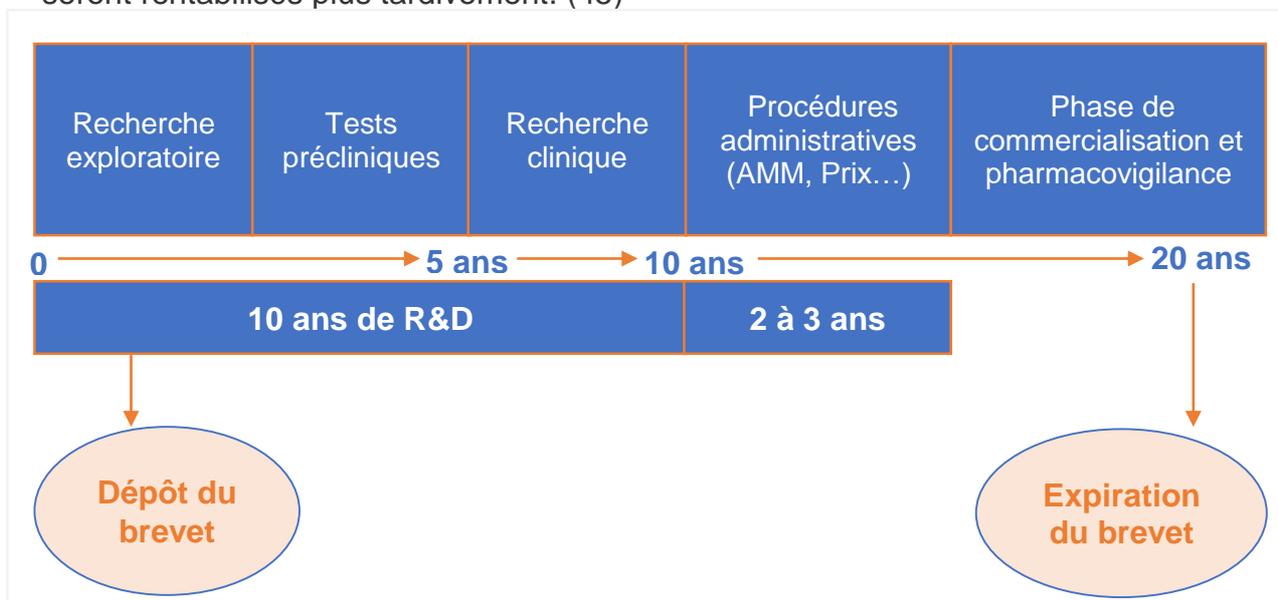


Figure 18 : Schéma simplifié des étapes de développement d'un médicament (45)

2)2. Calculs de rentabilité

Nous utiliserons le calcul du retour sur investissement (RSI) pour illustrer cette problématique. La formule de calcul du RSI est la suivante :

$$RSI = \frac{\text{Gains de l'investissement} - \text{Coûts de l'investissement}}{\text{Coûts de l'investissement}}$$

L'enquête de 2011, de l'OHE a montré que le coût moyen pour le développement d'une nouvelle molécule est d'environ **1,2** Milliards d'euros. Nous nous baserons sur cette hypothèse pour effectuer les calculs de RSI.

Nous pouvons définir qu'afin de rentabiliser l'investissement pour un nouveau médicament sur 5 ans, le chiffre d'affaires annuel de ce médicament devrait être de **240** millions d'euros par an. Pour rappel, 5 ans est le temps d'exclusivité commerciale estimé pour un médicament.

$$\frac{1\ 200\ 000\ 000\ \text{€}}{5} = 240\ 000\ 000\ \text{€}$$

Or, Le marché total des médicaments orphelins s'élevait à **650** millions d'euros en France, en 2013. Nous pouvons déduire qu'il est compliqué de rentabiliser les investissements sur une durée de 5 ans. Nous comprenons l'intérêt de prolonger cette exclusivité pour les laboratoires développant des médicaments orphelins.

2)2.1. Exemple du Rituximab

Evaluatepharma, dans son rapport « Orphan drug report 2017 » disponible en [Annexe 2](#), le médicament orphelin Rituximab développé par le laboratoire Roche, a permis au laboratoire de générer près de **4,417** millions de dollars en 2016. Le traitement étant dans le "TOP 10" des ventes de médicaments orphelins. Ce qui fait un montant en euros de **3 744 335 €**.

$$\begin{array}{l} 1\ \text{Annee} \rightarrow 3\ 744\ 335 \\ x\ \text{Annees} \rightarrow 1\ 200\ 000\ 000 \end{array}$$

Pour une année, le Rituximab rapporte au Laboratoire Roche, **3 744 335€**, notre calcul permet de déterminer en combien d'années les frais « Théoriques » (*estimés à 1,2 milliards d'euros par OHE*) de développement seront rentabilisés par les ventes :

$$x \text{ Annees} = \frac{1 \times 1\,200\,000\,000}{3\,744\,335} = 320 \text{ annees}$$

En théorie, le Rituximab uniquement en tant que médicament orphelin nécessiterait **320 années** pour couvrir les frais engagés pour son développement. Pour ce calcul, nous prenons les ventes de Rituximab en tant que médicament orphelin, en réalité le traitement est utilisé dans d'autres indications permettant une rentabilité au laboratoire. (46)

2)2.2. Exemple du Doliprane

Un autre exemple, le Doliprane, permet au laboratoire Sanofi de récolter **245 millions** d'euros par an. (47)

Sur une période de 5 ans, il permet au laboratoire de générer 1 225 000 000 d'euros.

$$5 \times 245\,000\,000 \text{ €} = 1\,225\,000\,000 \text{ €}$$

Nous pouvons effectuer un calcul de RSI, nous obtenons **0.02**. Si le doliprane était une nouvelle molécule, après 5 années, le laboratoire commencerait à produire des bénéfices.

$$RSI \text{ Doliprane} = \frac{1\,225\,000\,000 - 1\,200\,000\,000}{1\,200\,000\,000} = 0,02$$

Nous obtenons une meilleure rentabilité pour le doliprane malgré une concurrence accrue dans le domaine des antidouleurs. Nous comprenons que les médicaments destinés à une plus large population seront plus rapidement rentables pour les industriels, et que les mesures incitatives sont indispensables. Par ailleurs, le nombre de médicaments est en augmentation constante, il existe donc d'autres facteurs facilitants entrant en jeu.

2)3. Un marché en évolution

2)3.1. Evolution du marché entre 1990 et 2009

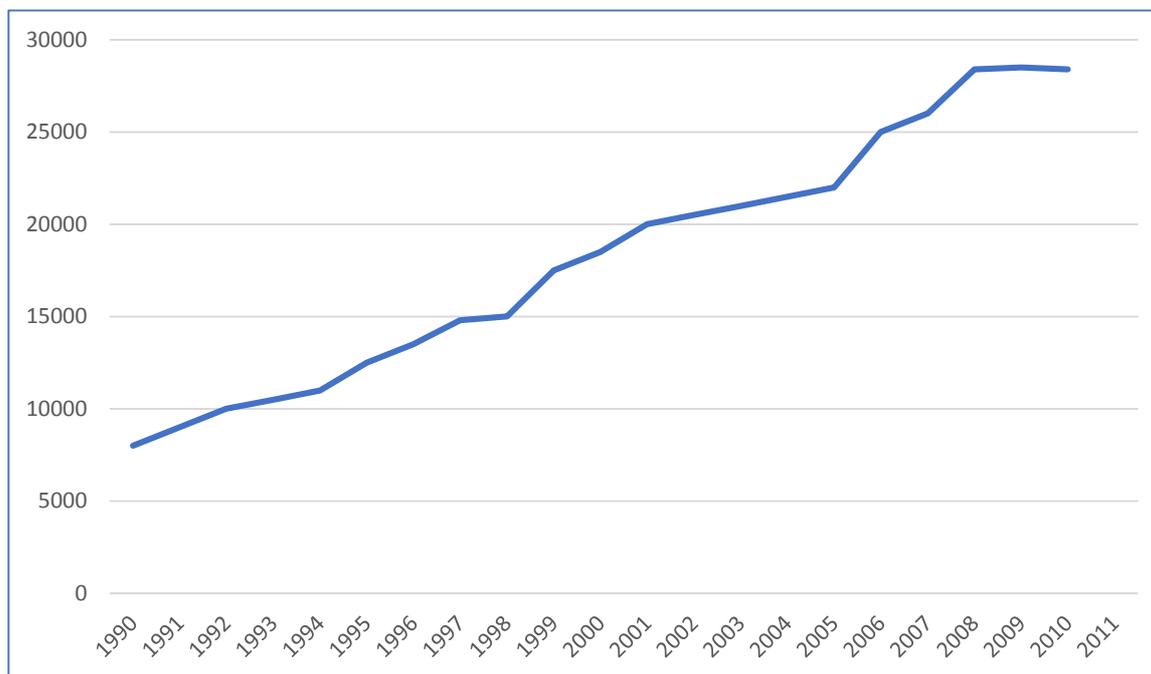


Figure 19 : R&D investissements Europe (En millions d'euros)

A travers ce graphique (Figure 19) issu du rapport « The costs of a new medicine », nous pouvons constater que les investissements en recherche et développement sont en constante augmentation en Europe. Ils ont connu une croissance exponentielle. Au début des années 90, les investissements étaient de moins de 10 000 000 000 € pour finir à près de 30 000 000 000 € en 2010. Les investissements ont donc triplé en 20 ans. (46)

Malgré des investissements de plus en plus importants en R&D, le nombre de nouvelles molécules ne connaît pas une croissance exponentielle, au contraire, il ne cesse de diminuer. Entre 1990 et 1994, 215 nouvelles molécules ont été développées soit 43 molécules par an en moyenne. Alors qu'entre 2005-2009, seulement 146 nouvelles molécules et en moyenne 29 par an. (Tableau 2) (47)

Nombre	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Total	215	207	162	146
Moyenne par an	43	41	32	29

Tableau 2 : Nombre de nouvelles molécules entre 1990 et 2009

De manière générale, les laboratoires investissent de plus en plus dans la recherche, notamment fondamentale, cependant, il n'y a pas plus de traitements sur le marché. Ce sont des investissements qui ne seront pas rentabilisés. Nous comprenons la difficulté de rentabiliser les coûts de développement des médicaments orphelins pour les laboratoires pharmaceutiques.

Les mesures incitatives gouvernementales permettent une exclusivité commerciale plus longue pour les laboratoires. Par conséquent, ils disposent de la possibilité de rentabiliser les investissements face à une concurrence accrue du marché des génériques et *biosimilaires*. De plus, aux Etats-Unis par exemple ils ont une réduction des taxes sur ces médicaments.

Néanmoins, le nombre de découvertes de nouvelles molécules étant en diminution, les laboratoires pharmaceutiques se tournent vers le marché des maladies rares. En effet, aux USA le nombre de nouvelles molécules approuvées par la FDA a doublé entre 2016 et 2017. La majorité des nouvelles molécules approuvées visent à traiter des pathologies rares. Le prix de ces nouveaux traitements se compte en centaines de milliers de dollars. Ce qui représente un coût non négligeable pour les systèmes de santé, de ce fait, seront-ils prêts à déboursier pour faire bénéficier les patients de ces médicaments ? (48)

2)3.2. Un marché devenant attractif

Les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent aujourd'hui au marché des maladies rares. En effet, le nombre de nouveaux traitements ne cesse de croître. En Europe, on dénombrait moins de 500 désignations en 2000 à près de 2000 désignations en 2016.

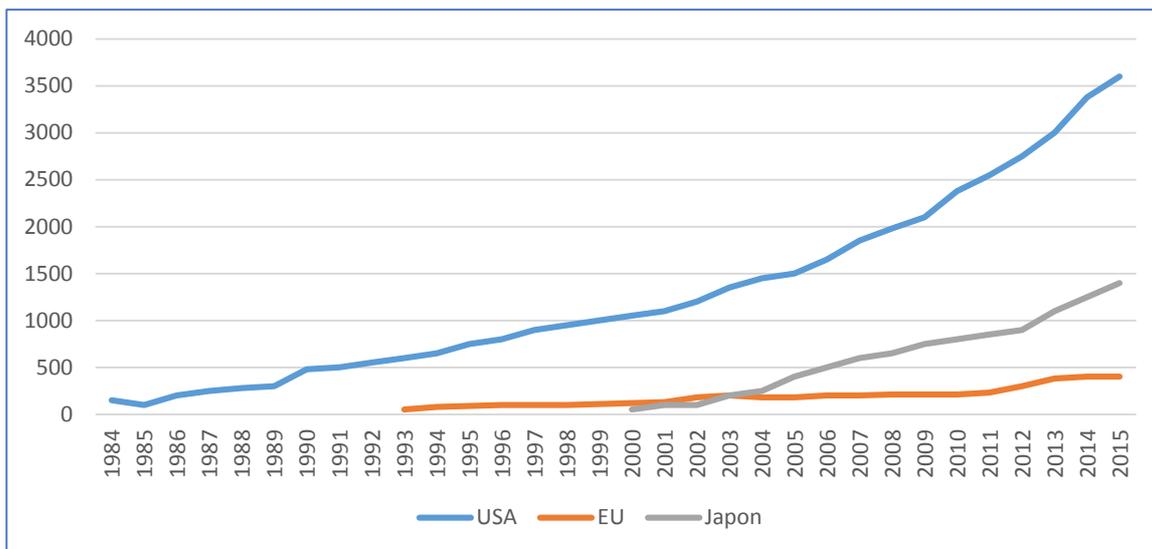


Figure 20 : Cumul total des désignations maladies rares USA, Europe et Japon (45)

De nouveaux traitements apparaissent, et selon Evaluatepharma, il y a une prévision de croissance pour ce marché. En effet, à l'horizon 2020, le nombre de *pipelines* sur les médicaments orphelins serait plus important que celui des non-orphelins. Le nombre de pipelines était jusqu'alors en tendance inversée.

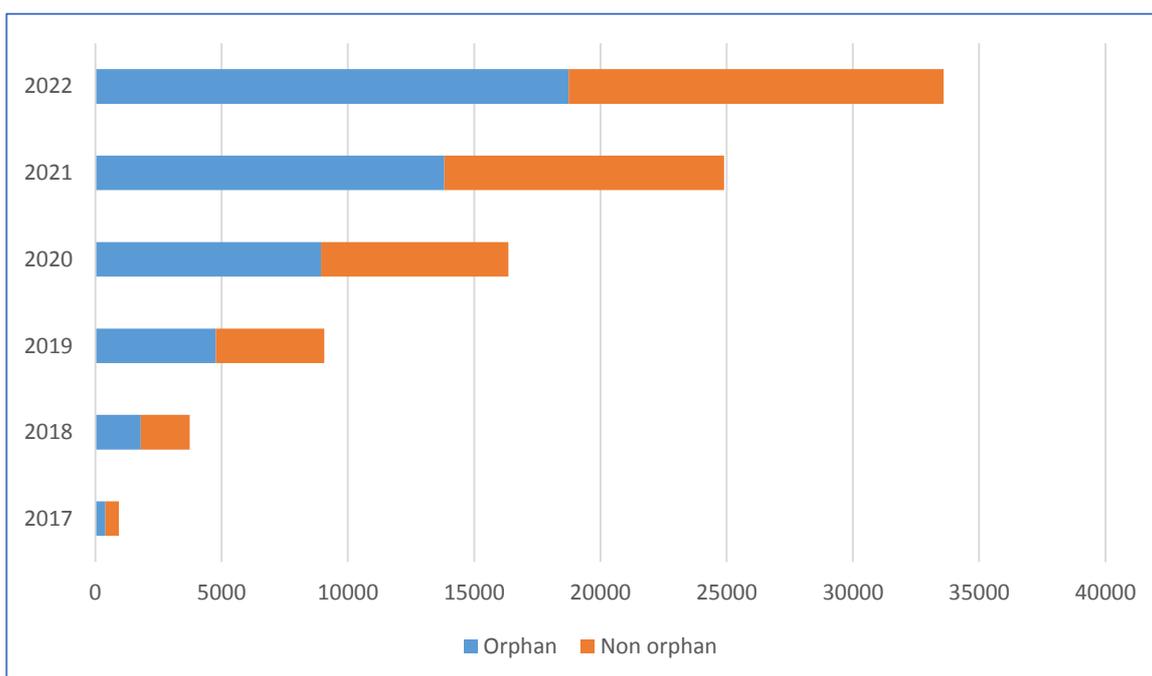


Figure 21 : Pipeline Européen jusqu'en 2022 (45)

Le marché des maladies rares progresse, et de plus en plus de médicaments sont en phase de développement. Cependant, la principale problématique restera le prix de vente des traitements. Les frais de recherche et développement restent élevés. Certes des solutions de traitements vont apparaître, mais à quel prix seront les

traitements ? Les patients auront-ils accès aux traitements ? Quels seront les coûts pour les systèmes de santé ? (49)

2)3.3. L'Europe peu attractive pour les essais cliniques

Le domaine des maladies rares devient de plus en plus attractif pour la recherche, cependant, l'Europe est de moins en moins attractive pour les essais cliniques. (50)

En effet, le nombre d'essais cliniques portant sur ce domaine a reculé de 32% à 19% du nombre d'essais total au sein de l'Union Européenne. Cette baisse du nombre d'essais cliniques est due à des coûts de développement des essais cliniques plus élevés que dans le reste du monde et une réglementation de plus en plus contraignante. (50)

En France, la loi Jardé de 2012, dont les décrets d'application sont parus en Novembre 2016, n'allège pas ces démarches. Dorénavant, tout type de recherche impliquant la personne humaine nécessite l'approbation d'un comité de protection des personnes.

L'Europe est peu attractive pour la recherche, par conséquent, les laboratoires pharmaceutiques hors de l'UE réduisent le nombre de centres sur le continent.

Dans le cadre des maladies rares, cette baisse d'attractivité induit deux problèmes.

- D'une part, les patients souffrant d'une pathologie rare résidant en Europe bénéficieront de moins de traitements innovants. Cette lourdeur réglementaire induit une perte de chance pour les patients. Cela ne s'applique pas aux pathologies très rares, il y a très peu de patients qui peuvent être inclus, il faut donc un maximum de centres pour atteindre les objectifs de recrutement.
- De plus, les laboratoires ou médecins souhaitant conduire des essais cliniques en Europe peuvent être freinés par la lourdeur réglementaire. Si les démarches étaient moins longues et chronophages, il y aurait peut-être plus de médecins qui monteraient des projets de recherche.

3) Recrutement et éthique

3)1. Difficultés et recrutement

3)1.1. Nombre de sujets dans une étude

Le nombre de patients nécessaires dans un essai clinique est calculé par des biostatisticiens. C'est une étape préliminaire dans la conception d'un essai clinique. Le nombre de sujets permet de garantir la puissance statistique des tests qui seront réalisés en fin d'étude. « La puissance statistique d'un essai clinique est son aptitude (en termes de probabilité) d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est réellement efficace » (51). Cette puissance est dépendante mathématiquement du nombre de sujets dans l'étude. Elle est également dépendante du risque admis, et de la taille de l'effet à mettre en évidence. (51)

Le nombre de sujets nécessaires est lié aux hypothèses de calcul, notamment à l'objectif principal de l'étude, lui-même évalué grâce au *critère de jugement* principal.

Pour estimer la taille de l'échantillon et garantir la puissance statistique de l'étude, il est indispensable d'effectuer une recherche bibliographique pour fixer les hypothèses de calcul. Un critère de jugement qualitatif sera associé à une proportion, par exemple une fréquence d'apparition. Alors qu'un critère de jugement quantitatif sera associé à une analyse type moyenne, écart-type. (52)

Le nombre de sujets varie donc en fonction des hypothèses formulées et de la puissance statistique souhaitée. L'objectif étant d'obtenir une puissance statistique importante afin de garantir la représentativité des résultats, et par conséquent la qualité de ces derniers. (52)

Selon les études, le nombre de sujets nécessaires sera plus ou moins important. Ce sont des facteurs à prendre en compte dans le cadre d'études maladies rares. Il faut pouvoir assurer la représentativité de l'échantillon et par conséquent la puissance, sans oublier que la file active de patients est moins importante que pour d'autres pathologies. La faisabilité de l'étude doit être méticuleusement évaluée afin d'atteindre les objectifs, et que les résultats soient interprétables. (51,52)

3)1.2. Hétérogénéité des populations

Les critères d'inclusion et de non-inclusion vont permettre de sélectionner les individus qui représentent le groupe d'intérêt. Les maladies rares présentent souvent des spécificités pour chaque individu. Par conséquent, il y a une hétérogénéité clinique importante. Par exemple, dans le cadre de pathologies d'origine génétique, la mutation n'est pas identique d'un individu à un autre. Les traitements sont adaptés à la pathologie, ainsi que les études. Ce qui restreint la file active de patients pour une étude avec un objectif défini. (51)

De plus, les patients sont répartis de manière hétérogène au sein du territoire. De ce fait, pour atteindre le nombre de patients nécessaires, les centres doivent être ouverts en grand nombre (échelle nationale voire internationale). Néanmoins, l'ouverture de nombreux centres requiert plus de moyens financiers. Les budgets d'étude en institutionnel ne sont pas très élevés, et les laboratoires craignent de ne pas avoir de retour sur investissement dans ce type d'étude.

3)2. Information patient et recueil du consentement

Selon les BPC les patients doivent fournir "Un consentement éclairé" avant toute participation à une étude clinique, par la signature du formulaire de consentement. L'exploitation de données ou l'intervention sans le consentement du patient est passible d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende pour l'investigateur. L'investigateur principal sur site, ou un de ses co-investigateurs (*déclarés au promoteur de l'étude par l'intermédiaire du formulaire de délégation des tâches*) compétent dans le domaine, doit informer le patient.

Le terme "éclairé", met en évidence la nécessité d'informer le patient à travers la note d'information, mais aussi en se mettant à disposition du patient pour toute question relative à l'étude et à sa pathologie.

Les maladies rares sont souvent orphelines de traitement, la participation des patients à une étude est parfois le dernier recours pour accéder à un traitement, les résultats d'enquête confortent cette hypothèse. Ceci met en évidence des problèmes d'ordre éthique, les patients participent-ils aux essais cliniques car ils comprennent l'intérêt de l'étude et le bénéfice qu'ils peuvent en tirer, ou simplement parce qu'ils

n'ont pas d'alternative thérapeutique ? C'est une problématique similaire à celle des essais cliniques en oncologie. Les patients veulent participer aux études car les traitements précédents n'ont pas fonctionné. L'essai thérapeutique représente une opportunité de guérison pour le patient, il y a une certaine vulnérabilité des patients.

Néanmoins, réglementairement, les études cliniques doivent être approuvées par un comité d'éthique, en France les comités de protection des personnes (CPP) évaluent cet aspect. Le rapport bénéfice risque est évalué par un collège multidisciplinaire (médecins, éthiciens etc...), et le bénéfice direct doit être précisé dans la note d'information aux patients. Par conséquent, toute étude présentant un risque pour la population ciblée ne pourrait être approuvée par un CPP et proposée aux patients.

La relation du patient avec le médecin peut également influencer le patient. Les patients proches de leur médecin pourraient vouloir participer pour « faire plaisir » au médecin ou pour ne pas détériorer la relation patient-médecin. Rassurer le patient sur son droit de refuser de participer à l'étude est une obligation de l'investigateur selon les BPC. Il ne doit en aucun cas influencer la décision du patient. L'investigateur est un véritable support pour le patient lorsqu'il propose une étude clinique.

4) Présentation d'un essai clinique Maladies rares

4)1. Description de l'étude

Pour illustrer les difficultés qui peuvent être rencontrées au cours de la création d'un essai clinique maladies rares, une étude clinique sera présentée.

C'est une étude clinique Européenne sur la Progeria, promue par l'Hôpital Marseillais La Timone : « Treatment of the Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome With a Combination of Pravastatin and Zoledronic Acid ». L'investigateur coordonnateur de l'essai était le Professeur Nicolas Levy du département de génétique médicale. L'étude a été conduite entre 2008 et 2013.

La pathologie à l'étude est progeria, une maladie qualifiée de très rare, puisqu'elle touche 1 personne sur 4 à 8 millions. La progeria est une pathologie

d'origine génétique, l'enfant ne présente aucun symptôme à la naissance, c'est à un an que débutent les signes de vieillissement prématuré caractérisant la maladie. (53) L'apparition d'un vieillissement prématuré induit inéluctablement un décès prématuré des suites de complications cardiovasculaires ou d'accidents vasculaires cérébraux. L'espérance de vie moyenne est de 14,6 années. (54)

L'étude du Professeur Levy porte sur une combinaison de traitement par Pravastatine et acide Zoledronique, l'objectif de l'étude est de prolonger l'espérance de vie. (55)

4)2. Contraintes méthodologiques

Pour obtenir des résultats d'étude statistiquement puissants et représentatifs de la population, le gold standard est l'essai comparatif randomisé, contrôlé, en double aveugle. La randomisation va permettre de réduire le risque de biais de sélection lorsqu'il y a deux groupes. Le biais de sélection représente le risque d'attribuer le groupe traitement aux patients présentant un bon pronostic et placebo aux autres patients. Le double-aveugle, lorsque l'investigateur et le patient ne connaissent pas le bras de traitement, permet d'éviter le biais d'interprétation, c'est-à-dire que le jugement de l'investigateur soit altéré par la connaissance du traitement.

Le calcul du nombre de sujets permet d'obtenir un échantillon représentatif et d'éviter le biais statistique.

Du point de vue faisabilité et éthique ce *gold standard* ne peut être appliqué à tous les essais thérapeutiques. L'étude du Professeur Levy, n'est pas comparative, il y a un groupe unique de traitement. D'un point de vue éthique, attribuer un placebo serait une perte de chance pour les patients randomisés dans ce groupe. De plus, le nombre total de patient inclus est de 15, ce nombre paraît faible et statistiquement peu puissant. Cependant, il paraît assez représentatif lorsqu'on le confronte au nombre total de personnes souffrant de la maladie à travers le monde, qui était de 148 en 2017. (56,57,58)

4)3. Résultats

Les résultats de l'étude n'ont pas encore été publiés. Selon l'INSERM, les résultats sont encourageants. L'espérance de vie et la qualité de vie seraient améliorées. Néanmoins, à ce stade de l'avancée de la recherche, la guérison n'est pas encore envisagée pour ces jeunes patients. (59)

III) Proposition de solutions pour la recherche sur les maladies rares

1) Améliorer les financements

Il a été relevé dans les précédentes parties une nécessité d'augmenter les financements dans la recherche institutionnelle, et d'inciter les industriels à investir dans la recherche sur les maladies rares.

1)1. Financement de la recherche

Pour réaliser des études en plus grand nombre et par conséquent faire avancer la recherche, il faut plus de financement.

Premièrement, le nombre d'APP maladies rares doit augmenter, notamment, les AAP financés par l'Etat.

Afin de développer la recherche, il faut également augmenter le montant des financements pour les projets de recherche maladies rares. En effet, il existe un grand nombre de contraintes autour de cette problématique qui engendre une difficulté d'exécution des projets. Le nombre de sujets étant restreint dans une région géographique, il serait préférable de favoriser les projets multicentriques internationaux. Cependant, ce type d'étude représente un coût beaucoup plus important que pour un essai national.

L'association Unitaid engagée dans la lutte contre le SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) reçoit depuis 2006 un financement à travers la Taxe solidarité Chirac créée par le Président Jacques Chirac. (60)

Cette taxe solidarité consiste à prélever à hauteur de quelques centimes d'euros sur les billets d'avion au départ de la France, il y a certes une hausse minimale du prix des billets d'avion, cependant, cela a permis d'engendrer près de 65 millions d'euros à travers la société Air France en 2012. (60)

Dans l'enquête présentée en deuxième partie, cette taxe solidarité, inconnue du grand public, a été présentée aux interrogés. Il leur a été demandé s'ils accepteraient de payer une taxe similaire pour soutenir la recherche sur les maladies rares, et plus de **80%** des interrogés ont répondu favorablement.

Il serait intéressant de proposer une taxe similaire pour permettre le financement de la recherche sur les maladies rares, notamment, financer les campagnes de sensibilisation et formations. Par exemple, il serait possible de proposer une taxe sur les billets de train, ces derniers étant vendus en grand nombre. En effet, 86 millions de titres ont été vendus en 2017. En proposant une taxe de 0,10€ sur chaque billet vendu, plus de 8 millions d'euros pourraient être engendrés sur une année. (61)

1)2. Inciter les laboratoires à développer des traitements

La principale problématique mise en évidence est le coût de développement des traitements, face à une rentabilité moindre. Des mesures incitatives ont déjà été mises en place, telles qu'une réduction des taxes ou encore une prolongation de l'exclusivité commerciale. Une augmentation du nombre de médicaments orphelins a été observée. De plus, les laboratoires en manque de nouvelles molécules, s'orientent de plus en plus sur les médicaments orphelins. Une progression est en cours mais de nombreux malades sont encore sans traitement à l'heure actuelle. D'autres mesures pourraient être appliquées afin de développer plus de traitements.

Par exemple, face à un manque de nouveaux traitements antibiotiques, le Professeur Astier, chef du département pharmacie de l'Hôpital Henri-Mondor, propose

la création de laboratoires pharmaceutiques publics. (62) En effet, selon lui, ce type de laboratoires pourraient développer des traitements d'utilité publique, il pense qu'il n'est pas possible d'obliger les industriels à produire certains traitements qui sont peu rentables pour eux, ils peuvent uniquement être incités. (62)

Il faut développer les partenariats public/privé afin d'allier les ressources et développer de nouveaux traitements. Les médecins peuvent avoir des idées et solutions pour traiter des maladies rares. Cependant, financer ces projets n'est pas si simple. Ils doivent répondre à des AAP face à une concurrence accrue, ou demander des financements privés. Il faut poursuivre ces démarches collaboratives, et remercier les industriels prenant ce type d'initiatives.

A l'échelle européenne, il pourrait être judicieux de rendre obligatoire ces collaborations. Les laboratoires devraient justifier un certain nombre de partenariat avec des médecins afin de développer les activités de recherche sur les maladies rares. En signant des accords de confidentialité au préalable, ils pourraient organiser des tables rondes afin d'échanger sur les projets qu'ils souhaitent développer. Ils auront la possibilité de participer au financement de projets de recherche, par conséquent, ils pourront également exploiter les données et résultats.

Il existe à l'heure actuelle un laboratoire public, l'établissement pharmaceutique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, fabriquant notamment des médicaments orphelins spécifiques. Il existe 3 à 4 molécules dont le laboratoire est titulaire d'AMM. Le nombre de traitements produits reste insuffisant face à une demande accrue de nouveaux traitements. (63)

C'est pourquoi, de la même manière, d'autres laboratoires publics spécialisés dans le développement de médicaments orphelins pourraient être créés. Ils apporteraient des solutions de traitements orphelins. Même si les laboratoires s'intéressent de plus en plus aux médicaments orphelins, ils ne peuvent créer des traitements pour chaque maladie, ou chaque individu. Il existe une hétérogénéité des cas cliniques, les malades peuvent développer une pathologie mais chacune à ses spécificités. Prenons l'exemple du purpura thrombopénique immunologique, des anticorps, appelés auto-anticorps sont produits et détruisent les plaquettes induisant

une thrombopénie (manque de plaquettes). Les auto-anticorps produits sont différents d'un individu à un autre. (64)

Il faudrait donc se diriger vers une médecine cas par cas, cette hypothèse est développée notamment dans le traitement des tumeurs. Chaque tumeur présentant des spécificités, des chimiothérapies ciblées sont apparues. (65) Ces laboratoires publics pourraient constituer des traitements cas par cas, dans le cadre de pathologies incurables mettant en jeu le pronostic vital.

1)3. Alléger les démarches réglementaires

La lourdeur des démarches réglementaires au sein de l'Union Européenne entraîne une baisse d'attractivité pour la recherche.

Afin d'améliorer cette attractivité et de dynamiser la recherche la réglementation doit être allégée. Il existe une réglementation stricte afin d'éviter les dérives. Le règlement Européen est encore récent, Cependant, à terme il serait intéressant de repenser ce dernier. Il est indispensable de garantir la sécurité des personnes participant à un essai clinique, mais également de rendre les démarches moins lourdes. Par exemple, imposer des délais pour obtenir une autorisation d'essai plus courts.

Concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché, il existe une harmonisation européenne (17). A long terme, créer un référentiel international qui nécessite une demande unique et sa libre diffusion à travers le monde pourrait être une solution. Cela permettrait aux patients d'avoir accès aux traitements en même temps à travers le monde. Et cela permettrait de réduire les frais d'autorisation pour l'entité développant le traitement. Mais aussi, de réduire le temps nécessaire pour conduire les démarches réglementaires.

De plus, si les laboratoires réduisent leurs frais de recherche et développement, le prix des médicaments pourrait également être réduit. Ainsi, les traitements seraient plus accessibles pour les systèmes et par conséquent pour les patients.

2) Améliorer la communication

2)1. De la communication à l'amélioration

L'enquête et les recherches ont permis de mettre en évidence un manque de communication autour des maladies rares. Communiquer pourrait permettre de recueillir plus de dons mais aussi permettre aux malades de se sentir compris et entourés.

D'une part, la population générale est peu informée de la problématique. D'autre part, il y a parfois une méconnaissance des maladies rares en médecine générale. Ceci peut poser problème à l'étape du diagnostic qui peut parfois être tardif. De plus le médecin généraliste est un interlocuteur fréquent des malades, il conseille et oriente les patients, notamment vers des associations de patients, par conséquent il est important qu'il connaisse la maladie.

2)1.1. Programme de sensibilisation



Figure 22 : Journée internationale des maladies rares

Des programmes de sensibilisation pourraient être mis en place afin d'informer les tiers sur la problématique des maladies rares.

Il existe aujourd'hui quelques campagnes avec notamment la journée maladies rares qui permet parfois des sensibilisations dans les écoles. Cette journée existe depuis plus de 10 ans, la première édition a eu lieu en 2008. Lors de la journée internationale des maladies rares 2018, des activités de sensibilisation ont été réalisées au Forum de Châtelet-les Halles à Paris. Cette édition a lancé le hashtag #ShowYouShare sur les réseaux sociaux, les

personnes souffrant d'une maladie rare étaient incitées à partager sur leur maladie à travers ce hashtag (66, 67).

Nous pouvons remarquer une utilisation de couleurs modernes et attractives sur l'affiche de la journée maladies rares, en parfaite adéquation avec les images partagées sur les réseaux sociaux. Ce type d'images permet d'attirer l'attention des lecteurs sur le sujet. (*Figure 22*)

Cette initiative européenne a pour but de sensibiliser et d'informer sur les maladies rares, la population générale mais aussi les décideurs politiques, chercheurs et professionnels de santé. L'utilisation des réseaux sociaux permet de partager l'événement à travers le monde.

La sensibilisation à travers différents canaux de diffusion pourrait permettre d'informer un grand nombre de personnes : campagnes publicitaires sur internet, radio et télévision ; campagnes d'affichage publicitaire.

De plus, des interventions dans les entreprises, écoles, collèges, lycées et établissements de l'enseignement supérieur pourraient être envisagées en partenariat avec les bénévoles des associations de patients. Des supports de formations pourraient être diffusés dans les établissements scolaires par l'intermédiaire de l'éducation nationale, afin que les professeurs prennent connaissance de la problématique et puisse en parler en classe. Même si parfois les programmes d'enseignement des écoles sont chargés, à l'ère du numérique, de nouveaux outils permettent d'être informés en ligne. Des supports d'information pourraient-être transmis par l'intermédiaire des établissements mais consultés à domicile sur tablette, smartphone ou ordinateur.

Certaines associations ont réussi à sensibiliser à travers des campagnes publicitaires. C'est le cas de l'association Vaincre la mucoviscidose, par exemple, qui a lancé une nouvelle campagne pour 2017-2019 (*Figure 23*). La mucoviscidose est une des maladies rares les plus connues de la population, comme nous le confirme l'enquête menée en deuxième partie. Cette visibilité est due à une médiatisation importante. (68)



Figure 23 : Campagne Vaincre la mucoviscidose 2017-2019

2).1.2. Formations professionnels de santé

Le réseau Orphanet est à disposition de tous afin de s'informer sur une maladie rare spécifiquement. Les médecins et personnels soignant ont également accès à cet outil. Cependant, des formations complémentaires pourraient être proposées aux professionnels souhaitant un enseignement plus poussé. Des formations dans les facultés par des médecins spécialistes pourraient être proposées ou encore des modules de formations en ligne.

La filière de santé anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares AnDDI-Rares, propose des formations de ce type. (69) Elle met à disposition différents types de formation, avec une mise en commun de supports de formation en ligne dans la bibliothèque numérique. Elle propose également la mise en commun d'outils interactifs tels que des dossiers cliniques en ligne, des modules interactifs ou encore des films. (68) Ces formations sont proposées aux étudiants en profession de santé, futurs médecins et paramédicaux. Ils proposent également des formations post-universitaires. (69)

Il est important que les médecins généralistes orientent les patients afin de réduire l'errance diagnostique, en dirigeant les patients vers des centres de référence maladies rares ou des associations. L'éducation des médecins doit se faire dès la faculté mais aussi tout au long de leur carrière puisque la médecine est en constante progression. Des campagnes de communication sont également nécessaires pour les informer. De manière générale, les médecins s'informent en lisant des articles scientifiques mais aussi à travers les sites internet des organismes officiels (ANSM, Ministère de la santé et des solidarités...) (70). Ces derniers pourraient mettre à

disposition des supports d'information spécifiques aux maladies rares (Modules en ligne, cours en faculté, séminaires...).

2)2. La communication en recherche

2)2.1. Communiquer afin d'améliorer l'image de la recherche

L'enquête réalisée en seconde partie montre une réticence face à la recherche clinique. Cette réticence est moins importante chez les personnes travaillant dans le domaine de la santé. En effet, la recherche effraie parfois, l'image du "cobaye" est souvent mise en avant face à cette réticence. Il est nécessaire de dédramatiser l'image de la recherche clinique, pour y parvenir, il faut expliquer ce qu'est la recherche aux populations et quels sont ses apports et risques. Cette explication peut se faire par divers canaux et structures : écoles, collèges, lycées et établissements de l'enseignement supérieur ou à plus grande échelle par l'intermédiaire des médias audiovisuels (Reportages, Campagne de publicité...).

Une web série a été diffusée en 2015 par le Leem afin d'informer sur la recherche, intitulée « Les essais cliniques ça me fait peur... ». (Figure 24) (71)



Figure 24 : Web série "Les essais cliniques ça me fait peur..."

Ce type de série pourrait être diffusé à travers d'autres canaux. En effet, pour trouver cette vidéo, il faut que les personnes recherchent cette information précise. Diffuser sur les chaînes télévisées aux heures d'affluence pourrait permettre une visibilité plus importante et ainsi sensibiliser plus de personnes.

Dans la partie précédente, la problématique de l'information patient et de l'éthique a été soulevée. Particulièrement dans le cadre d'essais sur de nouvelles thérapies chez les patients souffrant d'une pathologie rare, avec une notion de contrainte potentielle.

Les lettres d'information patients sont parfois assez longues à lire. Certes, les principales informations sont transmises par le médecin, mais il pourrait être intéressant de développer de nouveaux outils afin de mettre à l'aise le patient, et lui permettre de prendre une décision éclairée. (72) Par exemple, créer un support explicatif vidéo accompagnant la lettre d'information sur tablette ou ordinateur. Le support reprendrait les principaux éléments de la note d'information présentés de façon plus ludique avec des illustrations.

3) Dynamiser le recrutement

Même s'il y a une adaptation du calcul du nombre de sujet, la rareté des patients rend le recrutement dans les études compliqué. Des outils d'optimisation du recrutement doivent être mis en place afin d'atteindre les objectifs d'inclusions des études et donc parvenir à des résultats statistiquement interprétables.

Actuellement, en Belgique, un registre regroupant des personnes atteintes de maladies rares existe. (73) Il permet avant tout d'obtenir des données épidémiologiques. De plus, les patients peuvent être contactés par l'intermédiaire d'un médecin pour participer à une étude clinique. La confidentialité est respectée, aucune donnée identifiante n'est publiée dans ce registre. Ainsi, la faisabilité d'une étude est plus aisément évaluable notamment en termes de file active, et les objectifs de recrutements plus facilement atteignables.

Dans cette même vision, des plateformes à l'échelle européenne voire internationale pourraient être créées afin de faciliter le recrutement des patients.

Le laboratoire Sanofi, en association avec Science 37 souhaite mettre en place des essais cliniques numériques. (74) Le concept d'essai clinique numérique consiste en la décentralisation des études. (74) La transmission des données se fait directement du patient au promoteur de l'essai grâce à un smartphone dédié à cet effet. (74,75) Des infirmières mobiles rendront visite aux patients et les examens nécessaires à l'étude seront réalisés dans les centres de proximité. (74) Ainsi, la localisation géographique n'est plus une contrainte à la participation d'un patient. Ce dispositif pourrait être appliqué pour les études maladies rares afin de diversifier le recrutement à travers le monde.

En 2017, le laboratoire Roche a mené une enquête sur un échantillon de 1004 individus représentatif de la population. (Figure 25) Cette enquête portait sur la vision des Français de la santé du futur. (76)

Pour 2045, ils imaginent un domaine de la santé plus digital qu'à l'heure actuelle. Plus de 80% d'entre eux pensent qu'ils consulteront des médecins à distance, 78% pensent qu'ils participeront au diagnostic de leur santé via des logiciels et applications. Par ailleurs, 70% des interrogés pensent qu'ils participeront à des essais cliniques menés par des communautés de patients. (Figure 25) (76)

Nous pouvons conclure que les Français adhèrent à l'informatisation des filières de soins et se projettent sans problème dans un futur très numérisé.

Le concept d'essais cliniques numériques pourrait être l'alternative idéale pour développer des études multicentriques en limitant les coûts, particulièrement dans les essais cliniques sur des patients rares.

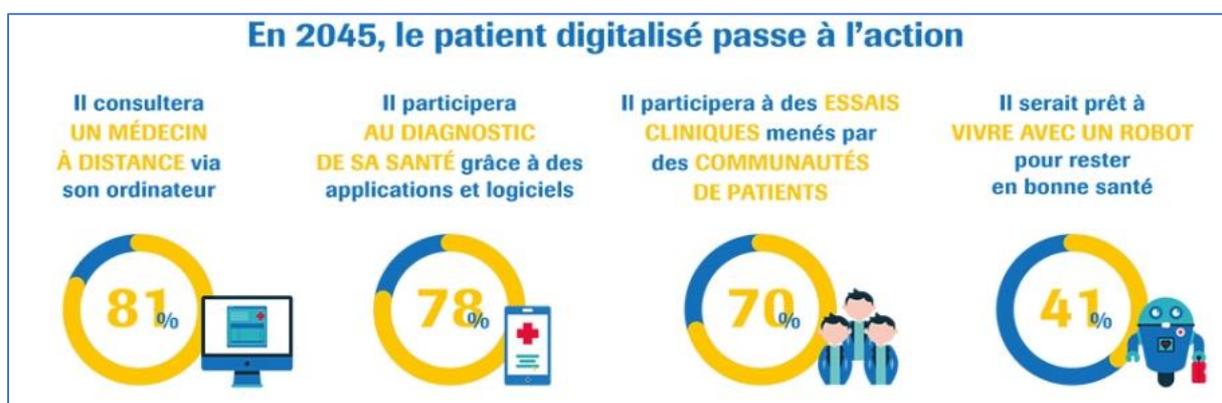


Figure 25 : Sondage Roche santé du futur (76)

4) Autres solutions

4)1. Vers le progrès

Les progrès médicaux et technologiques permettent au combat contre les maladies rares d'avancer. L'intérêt porté par les chercheurs et médecins pour ces pathologies est grandissant. De nombreuses découvertes ont été faites ces 30 dernières années. Cependant, ce n'est pas suffisant, de nombreux malades restent sans traitement et sans espoir. Des actions doivent être entreprises afin de sensibiliser les tiers et personnels soignants et chercheurs. Des démarches afin de créer des traitements doivent être développées tant par les laboratoires privés que publics.

Il est important de mobiliser les ressources entre laboratoires privés et les entités publiques. L'objectif étant de limiter la segmentation des connaissances et d'avancer ensemble pour faire évoluer la prise en charge des patients et améliorer leur qualité de vie, et à terme, vaincre un maximum de maladies rares.

4)2. Rare 2017

En Novembre 2017, s'est tenu le congrès rare 2017 organisé par la Fondation maladies rares à la Cité des sciences de Paris. La ministre de la Santé Agnès Buzyn y a évoqué la finalisation du processus de labélisation, notamment des 387 centres de références maladies rares. Elle évoque également le démarrage futur du 3^e plan maladies rares intitulé « Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour tous ». (77)

Les deux premiers plans maladies rares ont permis de faire avancer la recherche sur les maladies rares, avec le développement des centres de référence par exemple. Ce troisième plan permettra de continuer à construire le paysage des maladies rares.

Conclusion

Les maladies rares sont une problématique complexe. En effet, les maladies rares sont variées, chaque pathologie est spécifique, et doit être traitée différemment.

De nombreuses pathologies restent à l'heure actuelle sans traitement en dépit des progrès de la recherche médicale, elle reste parfois insuffisante pour certaines pathologies

Les freins à la recherche sont nombreux. L'analyse effectuée dans le cadre de ce mémoire permet de mettre en évidence deux principaux freins : le coût de ces essais et le manque de communication autour des maladies rares.

Concernant les financements, ils sont peu nombreux et peu importants. Or, les essais cliniques sur les maladies rares nécessitent d'importants investissements. En effet, la réalisation de ces derniers est contraignante au vu de la dispersion géographique des patients. Par conséquent, pour atteindre un recrutement suffisant, il est nécessaire d'inclure des patients dans plusieurs régions du pays, voire du continent, ou même à travers le monde. De plus, d'un point de vue financier les coûts de développement d'un traitement sont trop élevés comparés au nombre de patients destinataires du produit. De ce fait, les frais engagés ne sont pas toujours rentabilisés. Les laboratoires pharmaceutiques étant des entreprises à but lucratif, les frais de développement des médicaments doivent pouvoir être rentabilisés après la mise sur le marché. Des mesures ont été prises afin d'inciter les laboratoires à développer des médicaments orphelins, avec, une réduction des taxes et un prolongement de la durée d'exclusivité commerciale. Plus de laboratoires ont commencé à développer des traitements suites à ces mesures, mais cela s'avère insuffisant. Néanmoins, l'intérêt pour les maladies rares est grandissant depuis quelques années notamment pour les laboratoires privés en mal de nouvelles molécules. Nous sommes dans une phase de transitions, d'autres mesures doivent être prises afin d'accentuer cet intérêt, et faire avancer la recherche. Par ailleurs, les laboratoires développant de nouveaux outils pour la recherche, grâce à l'apparition de nouvelles technologies d'information et de communication, l'objectif étant de développer des projets de grande envergure à prix réduits.

Un manque de communication autour des maladies rares a été mis en évidence d'une part à travers une enquête de France Handicap (6), mais aussi, à travers le questionnaire diffusé dans le cadre de ce mémoire. Les Français ignorent ce qu'implique une maladie rare. De plus, les patients malades estiment être mal informés par les professionnels de santé les entourant. La communication sur les maladies est un véritable problème tant auprès des tiers qu'auprès des professionnels de santé. Des associations de patients ont développé des campagnes de communication, comme l'association « Vaincre la mucoviscidose » (67). D'ailleurs, selon l'enquête menée dans le cadre de ce mémoire, la mucoviscidose est l'une des pathologies rares les plus connues grâce aux interventions des nombreuses associations. De nos jours, grâce aux nouvelles technologies d'information et communication, davantage de campagnes de communication devraient être développées afin d'informer de grand le grand public, et des supports d'enseignement pour les professionnels de santé.

Nous pouvons conclure que les maladies rares ont été pendant de nombreuses années une problématique délaissée. Il semblerait qu'il y ait eu une prise de conscience et que l'intérêt soit grandissant. C'est pourquoi, dans cette période de changements, il serait intéressant de soutenir cette cause afin que les efforts soient pérennisés, et qu'à long terme tous les patients puissent être traités. Le 3^{ème} plan maladies rares à venir pourrait être l'occasion pour mettre en place de nouvelles actions. Par exemple, en consolidant les partenariats public/privé afin de mutualiser les ressources et connaissances, et faire progresser la recherche.

Bibliographie

1. Larousse. *Définitions Larousse* **[En ligne]**. 2018. Disponible sur : « <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/> » (Consulté le 08/08/2018).
2. Alliance maladies rares. *Les maladies rares : Définitions et chiffres clés* **[En ligne]**. Sd. Disponible : « <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/> » (Consulté le 23/03/2018).
3. Orphanet. *A propos des maladies rares* **[En ligne]**. 2012. Disponible sur « <http://www.orpha.net/consor/cgi-> » (Consulté le 23/03/2018).
4. Orphanet. *Encyclopédie Orphanet : La bêta-thalassémie* **[En ligne]**. 2008. Disponible sur « <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf> » (Consulté le 23/03/2018).
5. Maladies Orphelines. *Quelles différences entre « Maladie rare » et « Maladie orpheline » ?* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : <http://maladies-orphelines.fr> (Consulté le 21/06/2018).
6. France handicap. *Une connaissance approximative des maladies rares : les Français encore en recherche d'informations* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : « <http://france-handicap-info.com/france/accessibilite-dependance-societe-emploi-economie/83-societe/4307-une-connaissance-approximative-des-maladies-rares-les-francais-encore-en-recherche-d-informations> » (Consulté le 30/07/2018).
7. Orphanet. *Maladie de Whipple* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : « https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3452 » (Consulté le 24/03/2018).
8. Inserm. *Maladies auto-immunes : la rupture de la tolérance au soi* **[En ligne]**. 2013. Disponible : « <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes> » (Consulté le 24/03/2018).
9. Inserm. *Sclérose en plaques (SEP)* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : « <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep> » (Consulté le 24/03/2018).
10. Inserm. *Les grandes avancées – En 50 ans les maladies rares sont sorties de l'ombre* **[En ligne]**. 2011. Disponible : « <http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/les-grandes-avancees-en-50-ans-les-maladies-rares-sont-sorties-de-l-ombre> » (Consulté le 24/03/2018).
11. Fondation maladies rares. *Spécificité des maladies rares* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : « <https://fondation-maladiesrares.org/la-fondation/notre-organisation/notre-genese/> » (Consulté le 08/07/2018).

12. Inserm. *La recherche fondamentale* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-fondamentale>» (Consulté le 24/03/2018).
13. Inserm. *La recherche clinique* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique>» (Consulté le 24/03/2018).
14. Interpharma. *Le marché du médicament en Suisse* **[En ligne]**. 2015. Disponible sur : « <http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2828-beaucoup-de-temps-et-encore-plus-dargent> » (Consulté le 25/06/2018).
15. Aptes. *Rapport d'enquête sur la recherche clinique en France* **[En ligne]**. 2017. Disponible : «<https://www.aptes.org/rapport-denquete-sur-la-recherche-clinique-en-france/>» (Consulté le 24/03/2018).
16. Organisation mondiale de la santé. *Diabète* **[En ligne]**. 2017. Disponible : «<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>» (Consulté le 26/03/2018).
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Autorisation de mise sur le marché* **[En ligne]**. Disponible : «[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1) » (Consulté le 26/03/2018).
18. Alliance maladies rares. *L'ATU, l'autorisation temporaire d'utilisation* **[En ligne]**. Disponible : «<https://www.alliance-maladies-rares.org/latu/>» (Consulté le 02/04/2018).
19. Eurordis. *Early access to medicines in Europe p.3-5* **[En ligne]**. 2017. Disponible : «<http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/positionpapers/Compassionate%20Use%20Position%20Paper%20Annexes.pdf>» (Consulté le 02/04/2018).
20. Alliance maladies rares. *Hors AMM et RTU* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<https://www.alliance-maladies-rares.org/hors-amm-et-rtu/>» (Consulté le 02/04/2018).
21. Orphanet. *A propos des médicaments orphelins* **[En ligne]**. 2010. Disponible : «<http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/a-propos-des-m%C3%A9dicaments-orphelins/>» (Consulté le 05/04/2018).
22. Ministère des solidarités et de la santé. *Le programme hospitalier de recherche clinique : qu'est-ce que c'est ?* **[En ligne]**. 2016. Disponible : «<http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc-qu-est-ce-que-c-est>» (Consulté le 15/04/2018).
23. AFM téléthon. *Biothérapies et maladies rares : le point sur une révolution médicale* **[En ligne]**. Disponible : «<https://www.afm->

- telethon.fr/actualites/biotherapies-maladies-rares-point-sur-revolution-medicale-921» (Consulté le 05/04/2018).
24. AFM téléthon, Institut de biothérapies. *Thérapie génique* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/la-therapie-genique/>» (Consulté le 05/04/2018).
 25. Le web pédagogique. *La thérapie cellulaire* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : <http://lewebpedagogique.com/tpend2/216-2/> (consulté le 01/07/2018).
 26. Emilie Gillet. *Cellules souches une nouvelle jeunesse pour le cœur* **[En ligne]**. 2016. Disponible sur : <http://emiliegillet.fr/cellules-souches-une-nouvelle-jeunesse-pour-le-c/> (consulté de le 01/07/2018).
 27. Inserm. *Thérapie cellulaire : greffer des cellules souches pour soigner durablement* **[En ligne]**. Sd. Disponible : «<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>» (Consulté le 05/04/2018).
 28. Clinical Trials. *Development of iPS donated somatic cells of patients with neurological diseases* **[En ligne]**. 2009. Disponible : «<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00874783?term=transplant&cond=Huntington+Disease&rank=4>» (Consulté le 05/04/2018).
 29. Ministère des solidarités et de la santé. *Appels à projet de recherche* **[En ligne]**. 2018. Disponible : «<http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/recherche/appels-a-projets-de-recherche/>» (Consulté le 06/04/2018).
 30. Agence nationale de recherche. *Plan d'action 2018* **[En ligne]**. 2018. Disponible : «<http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/plan-d-action-2018/>» (Consulté le 15/04/2018).
 31. Union Européenne. *Recherche et innovation* **[En ligne]**. 2016. Disponible : «https://europa.eu/european-union/topics/research-innovation_fr» (Consulté le 15/04/2018).
 32. Ministère des solidarités et de la santé. *Plan national maladies rares 2005-2008* **[En ligne]**. 2006. Disponible : «http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf» (Consulté le 20/04/2018).
 33. GIRCI. *Les sources de financement pour participer à la recherche* **[En ligne]**. 2016. Disponible sur : https://www.grci.fr/Media/slides/2016/france/BROCHARD_Karine_20161207_1400_Auditorium_C.pdf (Consulté le 20/04/2018).
 34. Ministère des solidarités et de la santé. *Plan national maladies rares 2011-2014* **[En ligne]**. 2006. Disponible : «http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf» (Consulté le 20/04/2018).

35. Fondation maladies rares. *La fondation : notre genèse* **[En ligne]**. 2016. Disponible : «<http://fondation-maladiesrares.org/la-fondation/notre-organisation/notre-genese/>» (Consulté le 01/05/2018).
36. Les echos. *Les grands laboratoires commencent à s'intéresser aux maladies rares* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : https://www.lesechos.fr/06/12/2013/LesEchos/21579-087-ECH_les-grands-laboratoires-commencent-a-s-interesser-aux-maladies-rares.htm (Consulté le 02/07/2018).
37. Alliance maladies rares. *Nous connaître* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<https://www.alliance-maladies-rares.org/nos-partenaires/nous-connaître/>» (Consulté le 01/05/2018).
38. Plateforme maladies rares. *AFM-téléthon* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<http://www.plateforme-maladiesrares.org/afm.html> (Consulté le 01/05/2018).
39. Plateforme maladies rares. *La plateforme maladies rares : un centre de ressources unique* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<http://www.plateforme-maladiesrares.org/afm.html>» (Consulté le 03/05/2018).
40. AFM Téléthon. *Nos comptes* **[En ligne]**. 2016. Disponible sur : <https://www.afm-telethon.fr/association/nos-comptes-635> (Consulté le 02/07/2018).
41. Eurordis. *Mission et réalisations* **[En ligne]**. 2017. Disponible : «<https://www.eurordis.org/fr/content/our-vision-and-mission>» (Consulté le 03/05/2018).
42. IRDIRC. *History* **[En ligne]**. (Sd). Disponible : «<http://www.irdirc.org/about-us/history/> » (Consulté le 03/05/2018).
43. Office of Health economics. *The R&D costs of a new medicine* **[En ligne]**. 2012. Disponible sur : <https://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine> (Consulté le 10/09/2018).
44. Ministère de la santé et des solidarités. *Le circuit du médicament* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : « <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement> » (consulté le 04/07/2018).
45. Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J. and Towse, A. *The R&D cost of a new medicine*. Office of Health Economics. 2012.
46. Evaluate Group. *Orphan Drug report 2017* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : « <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf> » (consulté le 04/07/2018).

47. Planetoscope. *Consommation de doliprane en France [En ligne]*. (Sd). Disponible sur : « <https://www.planetoscope.com/Sante-autre/1548-consommation-de-doliprane-et-d-efferalغان.html> » (Consulté le 05/07/2018).
48. L'usine nouvelle. *L'usine santé : une nette hausse des homologations de médicaments en Europe en 2017 [En ligne]*. 2018. Disponible sur : « <https://www.usinenouvelle.com/article/une-nette-hausse-des-homologations-de-medicaments-en-europe-en-2017.N632663> » (Consulté le 06/07/2018).
49. ANSM. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2014 [En ligne]*. 2014. Disponible sur : « http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf » (Consulté le 06/07/2018).
50. Eurordis. *Rapport sur la répartition géographique des essais cliniques soutient la nécessité de réviser la législation EU [En ligne]*. 2011. Disponible sur : « <https://www.eurordis.org/fr/news/le-rapport-de-l-ema-sur-la-repartition-geographique-des-essais-cliniques-soutient-la-necessite-de-reviser-la-legislation-eu> » (consulté le 06/07/2018).
51. Université de Lyon 1. *Puissance et nombre de sujets nécessaire [En ligne]*. 2009. Disponible sur : « <http://www.txrating.org/spc/polycop/Puissance%20et%20NSN.htm> » (Consulté le 06/07/2018).
52. Centre hospitalier de Saint-Etienne. *Recherche clinique : Comment rédiger un protocole de recherche ? [En ligne]*. 2018. Disponible sur : « <http://www.chu-st-etienne.fr/Recherche/Pro/RedigerProtocole/Calcul.asp> » (Consulté le 07/07/2018).
53. Mutesa, L., Pierquin, G., Cwiny-ay, N., Buzizi, P., Bours, V. *Le syndrome de Hutchinson-Gilford : progeria*. Revue médecine Université Liège. 2007.
54. Bartoli, C., De Sandre-Giovannoli, A., Harhour, K., Frankel, D., Lévy, N., Roll, P. *An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome*. NCBI. 2018.
55. Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. *Progéria : Clôture de l'essai thérapeutique Européen [En ligne]*. (Sd). Disponible sur : « <http://fr.ap-hm.fr/actu/progeria-cloture-de-l-essai-therapeutique-europeen> » (Consulté le 07/07/2018).
56. Progeria research Fondation. *PRF by the numbers [En ligne]*. 2016. Disponible sur : « http://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2017/02/PRF-By-the-Numbers_-Apr-2017-Update.pdf » (Consulté le 07/07/2018).

57. Clinical Trial. *Treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome with a combinaison of Pravastatin and Zonelic Acid* **[En ligne]**. 2008. Disponible sur : « <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731016?cond=progeria&cntry=FR&rank=1> » (Consulté le 07/07/2018).
58. Caulin, C., Chastang, C., Dahan, R. *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique*. Paris Masson. 1993.
59. Inserm. *Progéria : syndrome de Hutchinson-Gilford* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : « <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/progeria-syndrome-hutchinson-gilford> » (consulté le 07/07/2018).
60. Nouvel Obs. *Aérien : 6 choses à savoir sur la taxe Chirac* **[En ligne]**. 2013. Disponible sur : « <https://www.nouvelobs.com/economie/20130731.OBS1627/aerien-6-choses-a-savoir-sur-la-taxe-chirac.html> » (Consulté le 07/07/2018).
61. SNCF. *Bilan perspectives voyages SNCF* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : « <https://www.sncf.com/sncv1/fr/presse/fil-info/bilan-perspectives-voyages-sncf-com/250417?sort-strates=chrono> » (Consulté le 07/07/2018).
62. France info. *Manque d'antibiotiques : il faut créer des laboratoires pharmaceutiques publics pour les médicaments pas assez rentables* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : « https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/manque-d-antibiotiques-il-faut-creer-des-laboratoires-pharmaceutiques-publics-pour-les-medicaments-pas-assez-rentables_2380941.html » (Consulté le 10/07/2018).
63. AGEPS. *Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris* **[En ligne]**. 2012. Disponible sur : « <http://ageps.aphp.fr/etablissement-pharmaceutique-des-hopitaux-de-paris/> » (Consulté le 10/07/2018).
64. Orphanet. *Purpura thrombopénique immunologique* **[En ligne]**. Disponible sur : « <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/PurpuraThrombopeniqueImmunologique-FRfrPub784v01.pdf> » (Consulté le 10/07/2018).
65. ARTC. *Les traitements médicamenteux* **[En ligne]**. 2012. Disponible sur : « <http://www.artc.asso.fr/la-recherche-et-l-information-medicale/les-traitements/les-traitements-medicamenteux> » (Consulté le 10/07/2018).
66. Alliance maladies rares. *Campagnes de sensibilisation dans les écoles* **[En ligne]**. 2018. Disponible sur : « <https://www.alliance-maladies-rares.org/campagne-de-sensibilisation-dans-les-ecoles/> » (consulté le 20/07/2018).

67. FAVA-Multi. *Ne ratez pas la Journée internationale des Maladies rares le 28 Février 2018* **[En ligne]**. 2018. Disponible sur : <https://www.favamulti.fr/ne-ratez-pas-la-journee-internationale-des-maladies-rares-le-28-fevrier-2018/> (consulté le 28/07/2018).
68. Care News. *Nouvelle campagne de communication de Vaincre la mucoviscidose* **[en ligne]**. 2017. Disponible sur : <http://www.carenews.com/fr/news/8789-en-images-nouvelle-campagne-de-communication-de-vaincre-la-mucoviscidose> (consulté le 23/07/2018).
69. AnDDI-Rares. *L'espace formation* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : « <http://www.anddi-rares.org/nos-actions/former/> » (Consulté le 24/07/2018).
70. Le généraliste. *Presse, congrès, recos... Comment s'informent les médecins généralistes* **[En ligne]**. 2016. Disponible sur : "https://www.legeneraliste.fr/observatoires/infographie/2016/12/26/presse-congres-recos-comment-sinforment-les-medecins-generalistes_308709" (Consulté le 20/07/2018).
71. Leem. *Web série « Essais cliniques : les essais cliniques ça me fait peur... »* **[En ligne]**. 2015. Disponible sur : <https://www.leem.org/media/web-serie-essais-cliniques-les-essais-cliniques-ca-me-fait-peur> (Consulté le 24/07/2018).
72. Liza Voisine. *Solutions digitales appliquées aux essais cliniques : la santé connectée*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Soutenue le 07/12/2016. Université de Toulouse III. Page 49.
73. Maladies rares ISP WIV. *Essais cliniques et recherches* **[En ligne]**. (Sd). Disponible sur : "https://rarediseases.wiv-isp.be/fr/registre/recherche-clinique" (Consulté le 22/07/2018).
74. Sanofi. *Sanofi lance des essais cliniques "numériques" pour améliorer le recrutement des patients et en accélérer la conduite* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : "https://mediaroom.sanofi.com/fr/articles/2017/sanofi-lance-des-essais-cliniques-numeriques-pour-ameliorer-le-recrutement-des-patients-et-en-acceler-la-conduite/" (Consulté le 22/07/2018).
75. Voisine, L. *Solutions digitales appliquées aux essais cliniques : la santé connectée*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Soutenue le 07/12/2016. Université de Toulouse III. Page 33.

76. Roche. *Les Français et la recherche en santé* **[En ligne]**. 2018. Disponible sur : <http://www.roche.fr/medias/actualites/comment-francais-imaginent-sante-2045.html> (Consulté le 23/07/2018).
77. Fondation maladies rares. *Compte rendu Rare 2017* **[En ligne]**. 2017. Disponible sur : <http://www.rare2017paris.fr/medias/files/compte-rendu-rare2017.pdf> (Consulté le 24/07/2018).

Sommaire des Annexes

Annexe I : Questionnaire mémoire	66
Annexe II : Orphan drug report 2017	69

Questionnaire mémoire

Sujet : Quels sont les enjeux financiers et éthiques encadrant la recherche clinique sur le traitement des maladies rares ?

*Amel Boulafa sous la direction de Mme Cyrielle Dumont
Université Lille 2, ILIS
Master 2 Sciences pour la Santé
Parcours Healthcare Business et recherche clinique*

Dans le cadre de mon mémoire de master 2 Healthcare business et recherche clinique, je réalise une enquête sur vos connaissances sur les maladies rares. Tout le monde peut répondre au questionnaire, sans s'aider d'internet. Je vous remercie par avance pour le temps consacré au remplissage du questionnaire.

1. Quel est votre sexe?

- Féminin
- Masculin

2. Quelle est votre classe d'âge?

- Moins de 25 ans
- 25 - 45
- Plus de 45 ans

3. Travaillez-vous dans le domaine de la santé ou de la recherche ?

- Oui
- Non

4. Savez-vous ce qu'est une maladie rare ?

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous saisir votre définition :

5. Savez-vous ce qu'est une maladie orpheline ?

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous saisir votre définition :

6. Connaissez-vous certaines de ces maladies ?

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer une?

7. Connaissez-vous dans votre entourage une ou plusieurs personnes souffrant d'une maladie rare?

- Oui
- Non

(Si oui, vous pouvez proposer à cette personne de remplir le questionnaire).

8. Selon vous, combien de patients souffrent de maladies rares en France?

- 30 000
- 300 000
- 3 000 000
- 30 000 000

9. En France, estimez-vous être informés sur ces maladies ?

- Oui
- Non

Si oui, par quel moyen ?

10. De nombreuses associations sur les maladies rares existent dans le monde, et notamment en France. En connaissez-vous?

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer une?

Il existe actuellement des taxes solidarité de quelques euros sur les billets d'avion par exemple, les fonds récoltés sont reversés à la recherche sur le VIH.

Seriez-vous prêts à payer une taxe similaire pour soutenir la recherche sur les maladies rares?

- Oui
- Non

Cette partie est réservée aux personnes souffrant d'une maladie rare uniquement

1. De quel type de maladie souffrez-vous ?

- Maladie génétique
- Maladie infectieuse
- Maladie auto-immune
- Inconnue

2. Votre maladie dispose-t-elle de traitements?

- Oui
- Non

3. Participerez-vous à une étude sur votre pathologie?

- Oui
- Non

4. **Participerez-vous à un essai clinique médicament sur votre pathologie?**
 - Oui
 - Non

5. **Votre médecin généraliste connaît-il votre pathologie?**
 - Oui
 - Non

6. **De manière générale, les personnes que vous êtes amené à rencontrer connaissent-ils votre maladie?**
 - Oui
 - Non

7. **Vos médecins spécialistes ou généralistes, vous ont-ils orienté vers des associations de malades?**
 - Oui
 - Non

8. **Pensez-vous que la recherche sur votre maladie est suffisante à l'heure actuelle?**
 - Oui
 - Non



EvaluatePharma®
**Orphan Drug
Report 2017**

4th Edition – February 2017



Welcome to the EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2017

The fourth edition of EvaluatePharma's Orphan Drug Report brings together many of our analyses to provide top-level insight, from the world's financial markets, into the expected performance of the orphan drug market between now and 2022. Based on EvaluatePharma's coverage of over 5,000 of the world's leading pharmaceutical and biotech companies, the Orphan Drug Report 2017 highlights trends in prescription sales for orphan vs. non-orphan drugs, USA revenue per patient, orphan designation analysis in USA, Europe and Japan, product and company performance and the most valuable orphan drugs in development.

Additional copies are available at:

www.evaluategroup.com/orphandrug2017

Overview

An orphan drug is a pharmaceutical product aimed at rare diseases or disorders. The development of orphan drugs has been financially incentivised through US law via the Orphan Drug Act of 1983. The National Organization for Rare Disorders (NORD), which was instrumental in establishing the Act, currently estimates 30 million Americans suffer from 7,000 rare diseases. Prior to the 1983 Act, 38 orphan drugs were approved. The success of the original Orphan Drug Act in the US led to it being adopted in other key markets, most notably in Japan in 1993 and in the European Union in 2000.

Rare Disease Patient Populations are Defined in Law as:

- USA: <200,000 patients (<6.37 in 10,000, based on US population of 314m)
- EU: <5 in 10,000 (<250,000 patients, based on EU population of 514m)
- Japan: <50,000 patients (<4 in 10,000 based on Japan population of 128m)

Financial Incentives by Law Include:

Market Exclusivity

- USA: 7 Years of marketing exclusivity from approval; Note: Majority of orphan drugs have a compound patent beyond 7 years. The market exclusivity blocks 'same drug' recombinant products. E.g. Fabrazyme (Genzyme, now Sanofi) vs. Replagal (Transkaryotic, now Shire): Same drug' exclusion can be overturned if clinically superior (mix of efficacy/ side effects). E.g. Rebif overturned Avonex's orphan drug exclusivity (7 MAR 2002)
- EU: 10 Years of marketing exclusivity from approval

Reduced R&D Costs

- USA: 50% Tax Credit on R&D Cost
- USA: R&D Grants for Phase I to Phase III Clinical Trials (\$30m for each of fiscal years 2008-12)
- USA: User fees waived (FFDCA Section 526: Company WW Revenues <\$50m)

Methodology on Classifying an Orphan Drug

We have identified all products that have orphan drug designations filed in the US, EU or Japan. These are available as part of the core EvaluatePharma service. To further enhance analysis, we have defined a clean 'Orphan' sub-set of products following a number of criteria including:

- First indication approved is for an orphan condition
- Products expected to generate more than 25% of sales from their orphan indications. This has led to the exclusion of drugs such as Avastin, Enbrel, Herceptin, Humira and Remicade, all of which have orphan designations for indications contributing less than 25% of sales
- Trial sizes, with smaller Phase III trials suggesting orphan status
- Drug pricing, higher prices were taken as an indicator of orphan status

All sales analysis in the report is based on this clean 'Orphan' sub-set of products. Product sales represent total brand sales.

Prices for products in the US are sourced from Medicare Part B, NADAC, FSS and Medicaid. Availability of a price point determines choice of source. The source is kept consistent across years to reflect a clear trend in pricing.

Foreword

The steady and inexorable growth of the orphan drug market remains one of the prominent themes in the fourth edition of EvaluatePharma's Orphan Drug Report. What has changed in the last 12 months is the increased scrutiny of the price of these lifesaving products.

There is little doubt that insurers will continue to cover orphan drugs, due to the fact they are frequently the only option for patients and, for now, remain a relatively small part of overall budgets. But according to the findings in this year's report the market will carry on expanding rapidly, with sales growth forecast at 11% per year, more than twice the rate predicted for conventional drugs.

In fact, sales of orphan drug are expected to almost double between 2016 and 2022, to hit \$209bn. This rapid growth and current willingness of payers to stump up for the huge price tags are two of the main reasons why the sector has become more and more attractive to some of the industry's biggest players.

The image of the plucky small biotech striving to develop treatments for the rare diseases largely ignored by big pharma is long gone. Instead, this year we again find big pharma dominating the sector. Seven of the top 10 companies by orphan drug sales are global industry players, who have won approval for their biggest products in various niche indications.

However, some see big pharma's interest in this space as a potential problem, claiming that these groups are taking unfair advantage of the lower R&D cost, speedier approval times, favourable patent life and pricing incentives for developing orphan products.

And the pricing incentives are substantial. According to this year's report, of the top 100 drugs in the US the average cost per patient per year for an orphan drug was \$140,443 in 2016, compared with \$27,756 for a non-orphan.

Foreword

In what might spell trouble for the industry, payers and politicians are taking note.

Exondys 51 and Spinraza – both treat rare and fatal childhood illnesses - might have won broad approvals from the US regulator, but some payers are insisting on much narrower interpretations of their clinical effectiveness.

In February, Republican senator Chuck Grassley announced that he would be starting an investigation into potential abuses of the Orphan Drug Act. President Donald Trump has also expressed his concern over drug pricing; whether this will spill over into orphan drug pricing is unknown but not impossible.

As such, if the orphan drug industry is to continue to thrive it must continue to generate innovations that justify the huge cost of these life transforming treatments.



Report Author:
Andreas Hadjivasiliou
Analyst, EvaluatePharma
Andreas.Hadjivasiliou@evaluategroup.com



Foreword by:
Lisa Urquhart
Editor, EP Vantage
lisau@epvantage.com

Analysis Highlights

- Worldwide orphan drug sales forecast to total \$209bn (CAGR 2017 to 2022:+11.1%); approximately double overall prescription market growth
 - Orphan drugs set to be 21.4% of worldwide prescription sales by 2022 (excluding generics)
-
- Median cost per patient differential 5.5 times higher for orphan drugs compared to non-orphan
 - Celgene set to climb to number one position in orphan drug sales to 2022
 - Shire to be largest company by sales in the orphan non-oncology space in 2022
 - AstraZeneca, Abbvie and Johnson & Johnson set to march up the orphan drug sales ranking table
 - Revlimid (lenalidomide) No.1 orphan drug in 2022
 - Opdivo (nivolumab) No.1 orphan drug in Europe in 2022
 - Orphan drugs forecast to account for 55% of the cumulative value of the European pipeline to 2022
 - Axicabtagene Ciloleucef (Kite Pharma) is most valuable R&D orphan drug
 - First decline since 2012 for FDA orphan designations in 2016 with 333; Record number of applications made to the FDA for orphan designation in 2016.

Table of Contents

Contents

- 8 Worldwide Orphan Drug Sales (2000-2022)
- 9 Top 100 USA Drug Cost per Patient per Year 2012-2016
- 11 2016: USA Revenue per Patient per Year for Top 20 Selling Orphan Drugs
- 13 Worldwide Orphan Drug Sales in 2022: Top 20 Companies
- 15 Worldwide Orphan Drug Sales in 2022 Excluding Oncology: Top 20 Companies
- 17 2022: Top 20 Selling Orphan Drugs in the World
- 19 2022: Top 10 Selling Orphan Drugs and Pipeline in Europe
- 21 2022: Top 20 Orphan R&D Products based on NPV
- 23 USA, EU & Japan Orphan Designations per Year & Cumulative (1983-2016)

Worldwide Orphan Drug Sales (2000-2022)



Worldwide Orphan Drug Sales Forecast to Total \$209bn (CAGR 2017 to 2022: +11.1%); Double Overall Rx Market Growth. Orphan Drugs Set to be 21.4% of Worldwide Prescription Sales by 2022; (excluding generics).

EvaluatePharma® finds that the market for orphan drugs, based on the consensus forecast for the leading 500 pharmaceutical and biotechnology companies, will grow by 11.1% per year (CAGR)

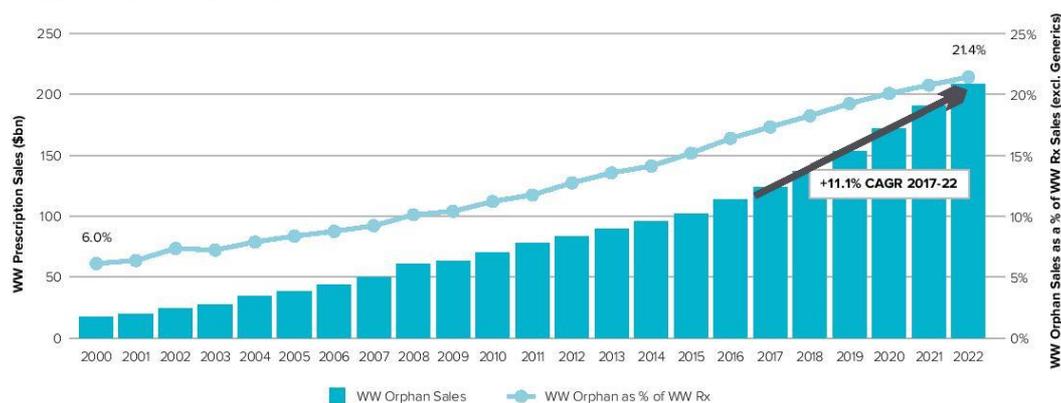
between 2017 and 2022 to \$209bn. The growth of the orphan drug market is more than double that of the overall prescription drug market, which is set to grow by 5.3% over the period 2017-2022.

Orphan drugs are set to account for 21.4% of global prescription sales in 2022, excluding generics, up from 6% in 2000.

In 2016 orphan drug sales increased 12.2% to \$114bn vs. 2015, while non-orphan drug sales increased by 2.4% to \$578bn.

Worldwide Orphan Drug Sales & Share of Prescription Drug Market (2000-2022)

Source: EvaluatePharma® February 2017



Worldwide Orphan & Prescription Drug Sales (2008-2022)

Source: EvaluatePharma® February 2017

Year	WW Prescription Sales (\$bn)														
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
WW Orphan Drug Sales	60	63	70	78	83	89	96	101	114	124	137	154	172	191	209
Growth per Year		+4.6%	+10.6%	+12.1%	+6.5%	+7.4%	+6.9%	+6.1%	+12.2%	+8.6%	+11.1%	+12.1%	+11.9%	+11.0%	+9.5%
Orphan Sales as a % of Rx	10.1%	10.3%	11.1%	11.8%	12.8%	13.7%	14.2%	15.2%	16.4%	17.3%	18.2%	19.2%	20.1%	20.8%	21.4%
WW Non-Orphan Drug Sales	535	547	557	585	568	565	578	565	578	592	616	647	686	727	766
Growth per Year		+2.1%	+1.9%	+5.1%	-2.9%	-0.5%	+2.3%	-2.3%	+2.4%	+2.3%	+4.0%	+5.1%	+6.0%	+6.0%	+5.4%
WW Prescription (Rx) (less Generics)	596	610	627	663	651	655	674	666	692	715	753	801	858	918	975
Growth per Year		+2.3%	+2.8%	+5.9%	-1.8%	+0.5%	+2.9%	-1.1%	+3.9%	+3.3%	+5.2%	+6.4%	+7.1%	+7.0%	+6.2%

WW Orphan Drug Market CAGR 17-22 +11.1%

WW Non-Orphan Drug Market CAGR 17-22 +5.3%

WW Prescription (Rx) excluding Generics CAGR 17-22 +6.4%

Note: Industry sales based on Top 500 pharmaceutical and biotech companies.

Sales to 2015 based on company reported sales data. Sales for 2016 based on available company reported sales data. Sales forecasts to 2022 based on a consensus of leading equity analysts' estimates for company product sales and segmental sales.

All sales analysis based on EvaluatePharma®'s clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

Top 100 USA Drug Cost per Patient per Year 2012-2016

part 1 of 2



Average Orphan Drug Cost to Patients \$140,443 in 2016; Median Orphan Drug Cost \$83,883.

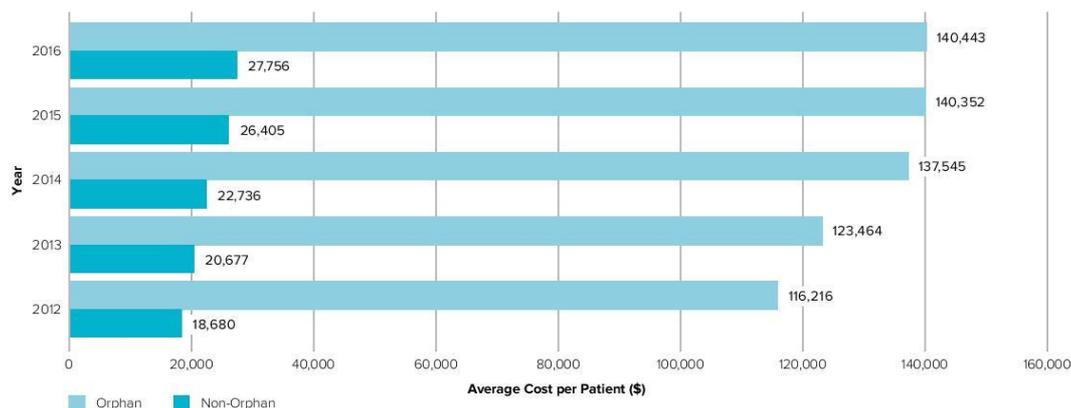
EvaluatePharma® estimates that the average cost per patient per year in 2016 for an orphan drug was \$140,443 versus \$27,756 for a non-orphan drug. The average drug price has increased year on year

for both orphan and non-orphan drugs since 2012. The median price differential between an orphan and non-orphan drug in 2016 was 5.5 compared to 9.8 in 2012.

The median price of orphan drugs and non-orphan drugs has increased by a factor of 1.3 and 2.3 since 2012 respectively.

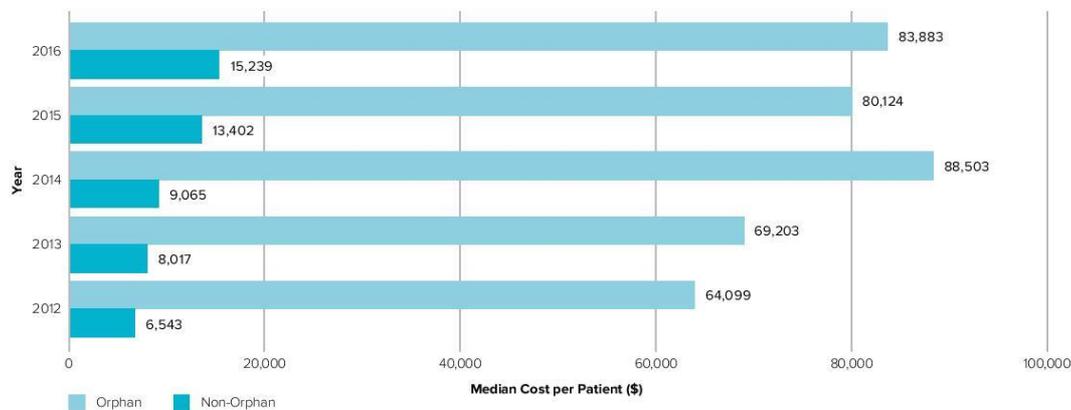
Average Cost per Patient per Year 2012-2016

Source: EvaluatePharma® February 2017



Median Cost per Patient per Year 2012-2016

Source: EvaluatePharma® February 2017





**Top 100 Orphan and Top 100 Non-Orphan USA Drugs by Sales
Average and Median Cost per Patient per Year 2012-2016**

Source: EvaluatePharma® February 2017

Average Cost per Patient (\$) per year	2012	2013	2014	2015	2016	CAGR
Orphan	116,216	123,464	137,545	140,352	140,443	4.8%
Growth per Year		6.2%	11.4%	2.0%	0.1%	
Median price	64,099	69,203	88,503	80,124	83,883	
Non-orphan	18,680	20,677	22,736	26,405	27,756	10.4%
Growth per Year		10.7%	10.0%	16.1%	5.1%	
Median price	6,543	8,017	9,065	13,402	15,239	
Median Price Differential (orphan/non-orphan)	9.8	8.6	9.8	6.0	5.5	
Median price increase 2012-2016:						
					Orphan:	1.31
					Non-orphan:	2.33

Note: All sales analysis based on EvaluatePharma's clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

Cost per patient is an estimate for the retail cost of a drug to a patient, for a given year, based on a 100% compliance to the treatment guidelines outlined in the FDA label. Does not include off-invoice discounts. The Top 100 orphan and non-orphan drugs were ranked by USA sales for 2016.

Prices for products in the US are sourced from Medicare Part B, NADAC, FSS and Medicaid. Availability of a price point determines choice of source. The source is kept consistent across years to reflect a clear trend in pricing.

2016: USA Revenue per Patient per Year for Top 20 Selling Orphan Drugs

part 1 of 2



Soliris Highest Revenue Orphan Drug in 2016; Revenue per Patient and Number of Patients Treated Correlated.

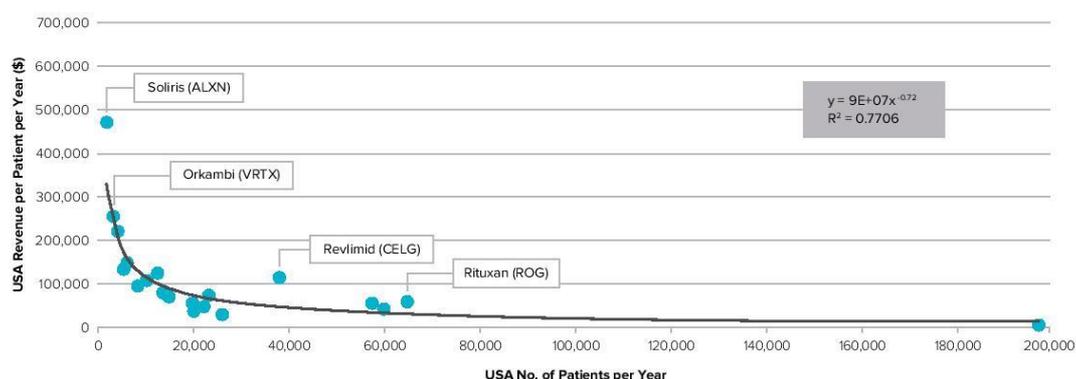
Orphan Drugs That Treated Fewer Than 10,000 Patients: Stronger Correlation of Drug Price and Patient Numbers.

EvaluatePharma® finds that revenue per patient for the Top 20 USA selling orphan drugs is correlated ($R^2 = 0.77$) to the number of patients treated in 2016. A similar analysis of the Top 10 selling orphan drugs

that treated fewer than 10,000 patients confirms a closer correlation ($R^2 = 0.94$). This analysis confirms industry perceptions that smaller patient groups allow a pricing premium to be achieved versus non-orphans. Products such as Gleevec support the notion of an innovation premium for drugs that create a step change in treatment options and therapy outcomes. Soliris confirms the pricing power resulting from indications with the fewest number of patients.

Top 20 USA Orphan Drugs in 2016 by Sales; Revenue per Patient vs. No. of Patients Treated

Source: EvaluatePharma® February 2017



USA Top 10 Selling Orphan Drugs in 2016 by Sales

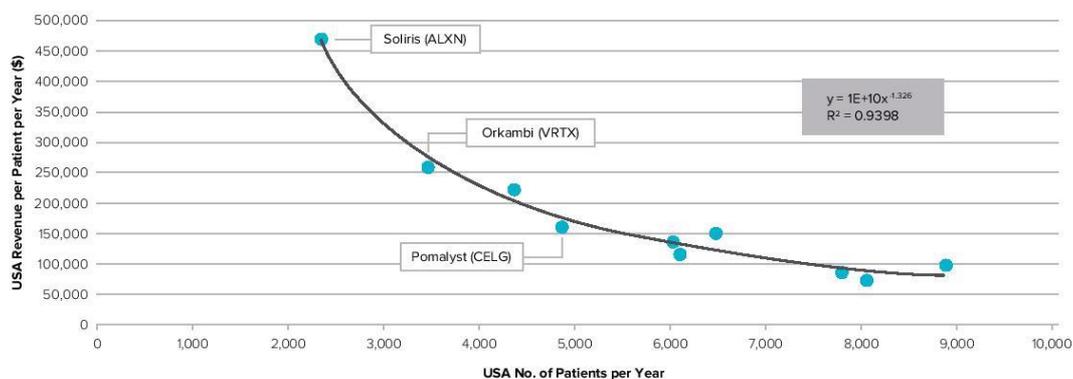
Source: EvaluatePharma® February 2017

Rank	Product	Generic Name	Company	USA Sales (\$m) 2016	Revenues per Patient 2016*	No. of Patients 2016
1.	Revlimid	lenalidomide	Celgene	4,417	113,887	38,301
2.	Rituxan	rituximab	Roche	3,970	61,009	65,286
3.	Copaxone	glatiramer acetate	Teva Pharmaceutical Industries	3,257	56,427	57,728
4.	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	2,664	43,083	60,579
5.	Avonex	interferon beta-1a	Biogen	1,675	71,752	23,425
6.	Imbruvica	ibrutinib	AbbVie	1,580	126,040	12,775
7.	Sensipar	cinacalcet hydrochloride	Amgen	1,240	6,196	198,130
8.	Gleevec	imatinib mesylate	Novartis	1,214	110,202	10,486
9.	Velcade	bortezomib	Takeda	1,133	55,691	20,353
10.	Xyrem	sodium oxybate	Jazz Pharmaceuticals	1,114	73,899	15,074



Top 10 USA Orphan Drugs in 2016 by Sales (fewer than 10,000 patients treated); Revenue per Patient vs. No. of Patients Treated

Source: EvaluatePharma® February 2017



Sales represent company reported sales where available, otherwise based on an average of equity analyst estimates.

USA sales represent sales for all indications.

EvaluatePharma® analysed the Top 10 selling USA drugs which treated fewer than 10,000 patients in 2016.

*Revenues per patient: An estimate of the dollar (\$) revenues per year received, by a company, per patient for a drug in the USA market. This takes into account the cost per patient (average mg per year multiplied by the cost per mg), off-invoice discount and patient compliance.

All sales analysis based on EvaluatePharma®'s clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

Prices for products in the US are sourced from Medicare Part B, NADAC, FSS and Medicaid. Availability of a price point determines choice of source. The source is kept consistent across years to reflect a clear trend in pricing.

Worldwide Orphan Drug Sales in 2022: Top 20 Companies

part 1 of 2



Celgene Number One in Orphan Drug Sales in 2022 with BMS and Novartis in Second and Third Place. AZ, Abbvie and J&J Set to March up the Orphan Sales Ranking Table.

EvaluatePharma® finds that Celgene will overtake Novartis as the world's number one orphan drug company in 2022, climbing two places, and pushing Novartis down to number three.

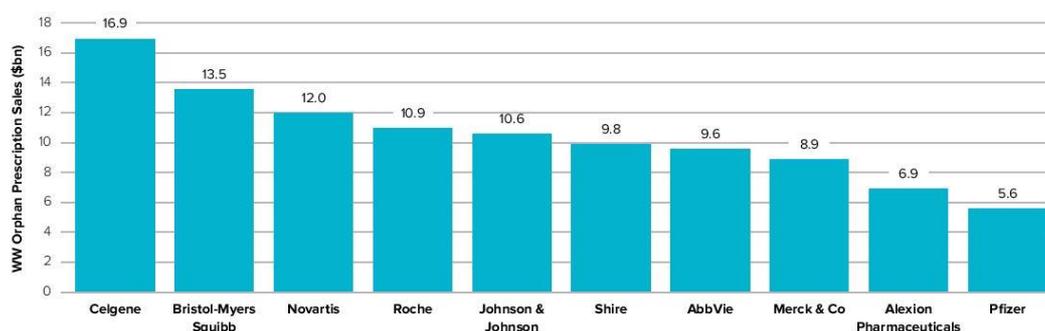
One product contributes the majority of orphan sales for two of the top four; Celgene (Revlimid, 80% of sales) and BMS (Opdivo, 68% of sales).

Seven of the Top 10 companies by orphan drug sales in 2022 are forecast to be Global Majors.

The Top 5 companies in 2022 are forecast to account for almost one third (30.6%) of the orphan drug market.

WW Orphan Prescription Drug Sales in 2022: Top 10 Companies

Source: EvaluatePharma® February 2017



Worldwide Orphan Drug Sales (2016-2022): Top 20 Companies & Total Market

Source: EvaluatePharma® February 2017

Rank	Company	WW Orphan Sales (\$bn)			WW Orphan Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2016	2022	% CAGR 16-22	2016	2022	Chg. (+/-)	
1.	Celgene	9.1	16.9	11%	8.0%	8.1%	+0.1%	+2
2.	Bristol-Myers Squibb	6.6	13.5	13%	5.8%	6.5%	+0.6%	+2
3.	Novartis	12.9	12.0	-1%	11.3%	5.7%	-5.6%	-2
4.	Roche	10.0	10.9	1%	8.8%	5.2%	-3.6%	-2
5.	Johnson & Johnson	2.8	10.6	25%	2.4%	5.1%	+2.6%	+10
6.	Shire	5.4	9.8	10%	4.7%	4.7%	-0.1%	-1
7.	Abbvie	1.9	9.6	31%	1.7%	4.6%	+2.9%	+12
8.	Merck & Co	2.6	8.9	23%	2.3%	4.3%	+1.9%	+8
9.	Alexion Pharmaceuticals	3.1	6.9	14%	2.7%	3.3%	+0.6%	+1
10.	Pfizer	5.2	5.6	1%	4.6%	2.7%	-1.9%	-4
11.	Sanofi	3.6	5.5	7%	3.2%	2.6%	-0.6%	-3
12.	Vertex Pharmaceuticals	1.7	4.8	19%	1.5%	2.3%	+0.8%	+8
13.	Biogen	3.1	4.1	5%	2.7%	1.9%	-0.8%	-2
14.	Actelion	2.3	3.8	9%	2.0%	1.8%	-0.2%	+4
15.	AstraZeneca	0.2	3.7	57%	0.2%	1.8%	+1.5%	+29

Top 16-20 continued over...

Worldwide Orphan Drug Sales in 2022: Top 20 Companies

part 2 of 2



Rank	Company	WW Orphan Sales (\$bn)			WW Orphan Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2016	2022	% CAGR 16-22	2016	2022	Chg. (+/-)	
16.	Amgen	3.0	3.5	3%	2.7%	1.7%	-1.0%	-3
17.	Eli Lilly	3.1	3.1	0%	2.7%	1.5%	-1.2%	-5
18.	Bayer	3.5	2.9	-3%	3.1%	1.4%	-1.7%	-9
19.	BioMarin Pharmaceutical	1.0	2.8	19%	0.9%	1.4%	+0.5%	+7
20.	Jazz Pharmaceuticals	1.4	2.7	11%	1.3%	1.3%	+0.0%	+4
Total Top 20		82.7	141.7	+9.4%	72.6%	67.7%	-4.9%	
Other		31.1	67.5	+13.8%	27.4%	32.3%		
Total		113.9	209.2	+10.7%	100.0%	100.0%		

Note: All sales analysis based on EvaluatePharma's clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

Worldwide Orphan Drug Sales in 2022 Excluding Oncology: Top 20 Companies

part 1 of 2



Shire and Alexion lead EvaluatePharma's non-oncology company orphan ranking in 2022.

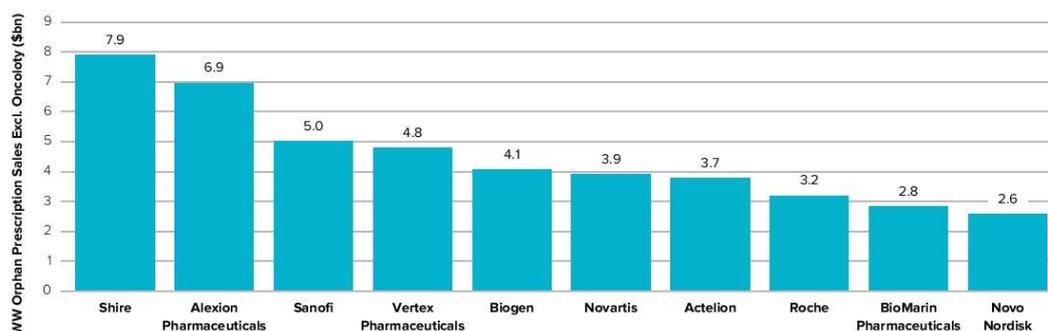
EvaluatePharma[®] conducted a secondary analysis of the companies active in the Orphan drug space excluding orphan products in the oncology therapy area. Shire is forecasted to remain the top selling company in this space in 2022 with \$7.9bn in sales.

This space is growing at a CAGR of 7.7% with sales forecasted at \$94.6bn in 2022. The top 20 companies will represent 66% of the non-oncology orphan space by 2022.

The non-oncology space represents 53% of the orphan market in 2016 and is forecasted to decrease to 45% by 2022.

WW Orphan Drug Sales in 2022 Excluding Oncology: Top 10 Companies

Source: EvaluatePharma[®] February 2017



Worldwide Orphan Drug Sales Excluding Oncology: Top 20 Companies & Total Market

Source: EvaluatePharma[®] February 2017

Rank	Company	WW Orphan Sales (\$bn)			WW Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2016	2022	% CAGR 16-22	2016	2022	Chg. (+/-)	
1.	Shire	5.3	7.9	7%	8.7%	8.3%	-0.4%	-
2.	Alexion Pharmaceuticals	3.1	6.9	14%	5.1%	7.3%	2.2%	+4
3.	Sanofi	3.3	5.0	7%	5.5%	5.3%	-0.1%	+1
4.	Vertex Pharmaceuticals	1.7	4.8	19%	2.8%	5.0%	2.3%	+10
5.	Biogen	3.2	4.1	4%	5.2%	4.3%	-0.9%	-
6.	Novartis	3.9	3.9	0%	6.5%	4.1%	-2.4%	-3
7.	Actelion	2.3	3.7	9%	3.8%	4.0%	+0.2%	+4
8.	Roche	2.0	3.2	8%	3.3%	3.4%	0.0%	+5
9.	BioMarin Pharmaceutical	1.0	2.8	19%	1.7%	3.0%	+1.3%	+9
10.	Novo Nordisk	2.9	2.6	-2%	4.8%	2.7%	-2.1%	-3
11.	Pfizer	2.6	2.5	-1%	4.4%	2.6%	-1.7%	-3
12.	Teva Pharmaceutical Industries	4.1	2.3	-9%	6.8%	2.4%	-4.3%	-10
13.	Jazz Pharmaceuticals	1.2	2.2	10%	2.0%	2.3%	+0.3%	+4
14.	Bayer	2.4	2.0	-3%	4.0%	2.1%	-1.9%	-5
15.	Intercept Pharmaceuticals	0.0	1.8	129%	0.0%	1.9%	+1.9%	+61

Top 16-20 continued over...

Worldwide Orphan Drug Sales in 2022 Excluding Oncology: Top 20 Companies

part 2 of 2



Rank	Company	WW Orphan Sales (\$bn)			WW Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2016	2022	% CAGR 16-22	2016	2022	Chg. (+/-)	
16.	Boehringer Ingelheim	0.8	1.8	16%	1.3%	1.9%	+0.7%	+7
17.	Merck KGaA	2.4	1.4	-8%	3.9%	1.5%	-2.4%	7
18.	Amgen	2.2	1.3	-8%	3.6%	1.4%	-2.2%	-6
19.	Otsuka Holdings	0.4	1.2	19%	0.7%	1.3%	+0.6%	+9
20.	bluebird bio	-	1.1	-	-	1.1%	-	-
Total Top 20		44.8	62.5	+5.7%	74.1%	66.1%	-8.0%	
Other		15.7	32.1	+12.7%	25.9%	33.9%		
Total		60.5	94.6	+7.7%	100.0%	100.0%		

Note: All sales analysis based on EvaluatePharma's clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section. Analysis excluded products categorized in the oncology therapeutic category to produce a non-oncology company list.

2022: Top 20 Selling Orphan Drugs in the World

part 1 of 2



Revlimid (lenalidomide) No.1 Orphan Drug in 2022.

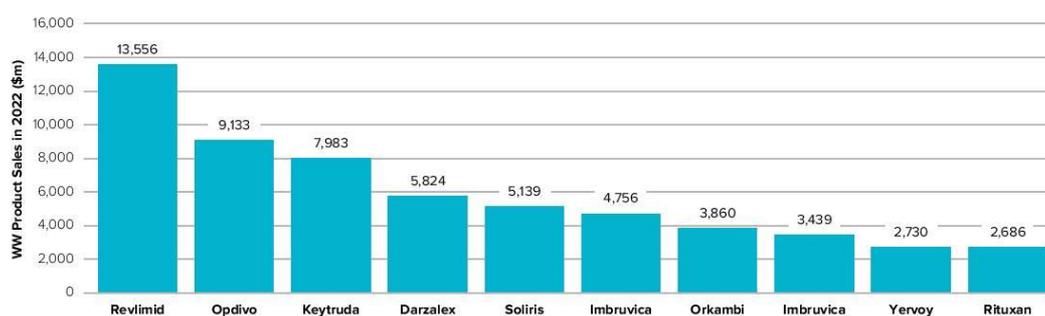
EvaluatePharma® finds that Revlimid is the world's largest orphan drug in 2022, with sales of \$13.6bn for all indications. Revlimid from Celgene was first approved in December 2005 for the orphan treatment of myelodysplastic syndrome. Revlimid is also approved for the orphan indications Non-Hodgkin's lymphoma and multiple

myeloma and remains in development for a number of other orphan conditions.

Bristol-Myers Squibb's Opdivo approved for multiple myeloma & Hodgkin's lymphoma, and designated for hepatoma, glioblastoma, small cell lung cancer and oesophageal cancer is set to be a distant second with \$9.1bn in worldwide sales.

Top 10 Selling Orphan Drugs in 2022 by Worldwide Sales

Source: EvaluatePharma® February 2017



Worldwide Top 20 Selling Orphan Drugs in 2022

Source: EvaluatePharma® February 2017

Rank	Product	Generic Name	Company	Phase (Current)	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m)		
						2016	2022	CAGR
1.	Revlimid	lenalidomide	Celgene	Marketed	Immunomodulator	6,974	13,556	+12%
2.	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	3,774	9,133	+16%
3.	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	1,402	7,983	+33%
4.	Darzalex	daratumumab	Johnson & Johnson	Marketed	Anti-CD38 MAb	572	5,824	+47%
5.	Soliris	eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	Marketed	Anti-complement factor C5 MAb	2,843	5,139	+10%
6.	Imbruvica	ibrutinib	AbbVie	Marketed	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	1,580	4,756	+20%
7.	Orkambi	ivacaftor; lumacaftor	Vertex Pharmaceuticals	Marketed	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) corrector	980	3,860	+26%
8.	Imbruvica	ibrutinib	Johnson & Johnson	Marketed	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	638	3,439	+32%
9.	Yervoy	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) MAb	1,053	2,730	+17%
10.	Rituxan	rituximab	Roche	Marketed	Anti-CD20 MAb	7,410	2,686	-16%

Top 11-20 continued over...

2022: Top 20 Selling Orphan Drugs in the World

part 2 of 2



Rank	Product	Generic Name	Company	Phase (Current)	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m)		
						2016	2022	CAGR
11.	Pomalyst	pomalidomide	Celgene	Marketed	Tumour necrosis factor alpha (TNFα) inhibitor	1,311	2,604	+12%
12.	Gazyva	obinutuzumab	Roche	Marketed	Anti-CD20 MAb	199	2,369	+50%
13.	Opdivo	nivolumab	Ono Pharmaceutical	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	1,020	2,083	+13%
14.	Jakafi	ruxolitinib phosphate	Incyte	Marketed	Janus kinase (JAK)-1/2 inhibitor	853	2,080	+16%
15.	Tasigna	nilotinib hydrochloride	Novartis	Marketed	BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor	1,739	2,058	+3%
16.	Uptravi	selexipag	Actelion	Marketed	Prostacyclin (PGI ₂) receptor agonist	249	1,936	+41%
17.	Ocaliva	obeticholic acid	Intercept Pharmaceuticals	Marketed	Farnesoid X receptor (FXR) agonist	13	1,832	+129%
18.	Ofev	nintedanib esylate	Boehringer Ingelheim	Marketed	Tyrosine kinase inhibitor	763	1,827	+16%
19.	Venclexta	venetoclax	AbbVie	Marketed	B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) inhibitor	37	1,825	+91%
20.	Niraparib	niraparib	TESARO	Filed	Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor	-	1,794	n/a
Other						80,445	129,652	+8%
Total						113,854	209,166	+10.7%

Note: * Forecast based on a single broker model.

Sales represent company reported sales where available, otherwise based on an average of equity analyst estimates.

Worldwide sales represent sales for all indications.

All sales analysis based on EvaluatePharma's clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

2022: Top 10 Selling Orphan Drugs and Pipeline in Europe

part 1 of 2



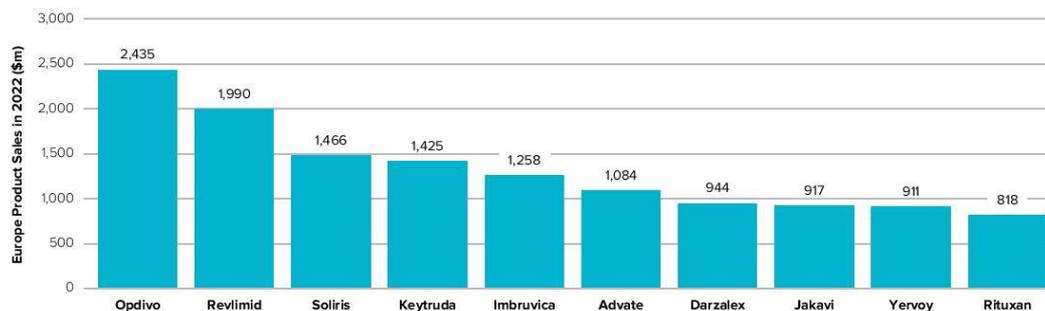
Opdivo (nivolumab) No.1 Orphan Drug in Europe in 2022.

EvaluatePharma® finds that Opdivo is Europe's largest orphan drug in 2022, with sales of \$2.4bn for all indications. All of the orphan drugs in the top 10 are already marketed, with all but one forecast to continue to grow through to 2022. Orphan drugs are set to account

for 55% of the cumulative value of the European pipeline through to 2022. Orphan products forecasted to launch in the coming years are expected to grow at a CAGR of 116% vs. non-orphan pipeline drugs which are forecasted to grow at 95% CAGR.

Top 10 Selling Orphan Drugs in 2022 by Europe Sales

Source: EvaluatePharma® February 2017



Europe: Top 10 Selling Orphan Drugs in 2022

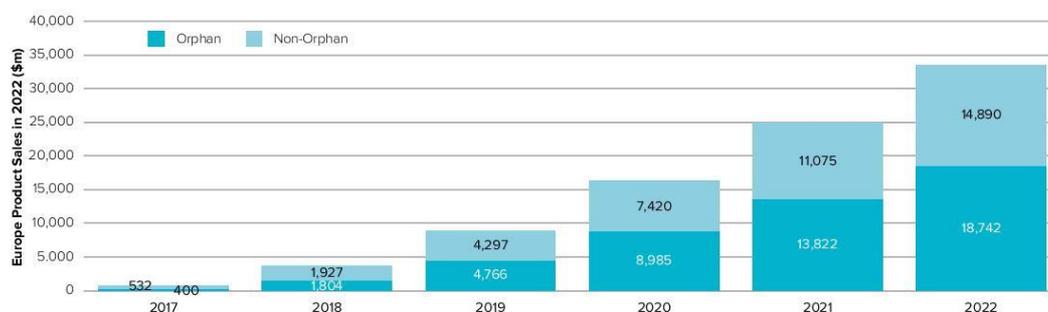
Source: EvaluatePharma® February 2017

Rank	Product	Generic Name	Company	Phase (Current)	Pharmacological Class	Europe Product Sales (\$m)		
						2016	2022	CAGR
1.	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	523	2,435	+29%
2.	Revlimid	lenalidomide	Celgene	Marketed	Immunomodulator	1,254	1,990	+8%
3.	Soliris	eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	Marketed	Anti-complement factor C5 MAb	898	1,466	+9%
4.	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	161	1,425	+44%
5.	Imbruvica	ibrutinib	Johnson & Johnson	Marketed	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	348	1,258	+24%
6.	Advate	factor VIII (procoagulant)	Shire	Marketed	Factor VIII	789	1,084	+5%
7.	Darzalex	daratumumab	Johnson & Johnson	Marketed	Anti-CD38 MAb	6	944	+133%
8.	Jakavi	ruxolitinib phosphate	Novartis	Marketed	Janus kinase (JAK)-1/2 inhibitor	504	917	+10%
9.	Yervoy	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) MAb	206	911	+28%
10.	Rituxan	rituximab	Roche	Marketed	Anti-CD20 MAb	2,113	818	-15%
	Other					17,510	27,250	+8%
	Total					24,312	40,496	+8.9%



European Pipeline to 2022: Orphan vs. Non-orphan

Source: EvaluatePharma[®] February 2017



Europe: Pipeline of Orphan vs. Non-orphan Drugs to 2022

Source: EvaluatePharma[®] February 2017

R&D Pipeline	Europe Sales (\$m)						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	CAGR
Orphan	400	1,804	4,766	8,985	13,822	18,742	+116%
Non-orphan	532	1,927	4,297	7,420	11,075	14,890	+95%
% Orphan Sales	43%	48%	53%	55%	56%	56%	
Total	932	3,732	9,064	16,405	24,898	33,633	+105%
Cumulative Orphan	400	2,204	6,971	15,956	29,778	48,521	
Cumulative Non-orphan	532	2,459	6,757	14,176	25,252	40,142	
Total						88,663	

Note: Sales based on EvaluatePharma[®]'s proprietary European Drug Forecasts module. Sales represent sales for all indications. All sales analysis based on EvaluatePharma[®]'s clean 'Orphan' sub-set of products, as defined in the Overview section.

2022: Top 20 Orphan R&D Products based on NPV

part 1 of 2



Axicabtagene Ciloleucef World's Most Valuable R&D Orphan Drug.

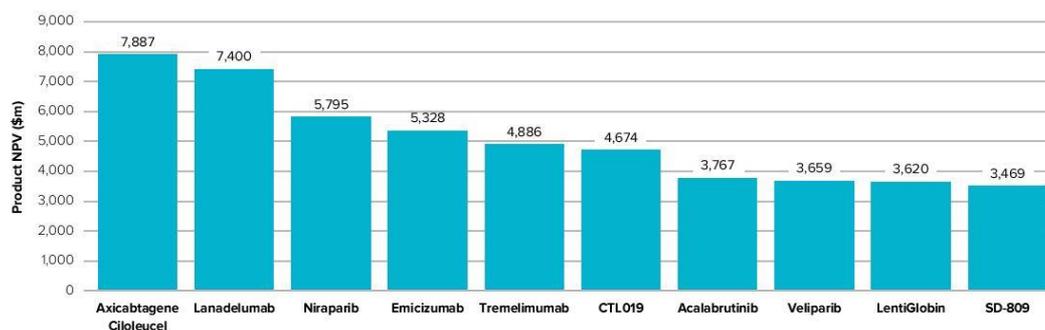
EvaluatePharma® finds that Kite Pharma's Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in development for Non-Hodgkin's lymphoma, is the world's most promising R&D orphan drug, with an NPV of \$7.9bn. The top 3 ranked products account

for 19% of the total orphan NPV.

Of the products in R&D eight are classed as being developed in-house or having been in-licensed. The remaining four products were acquired through a company acquisition.

Top 10 Orphan Drugs in 2022 (Phase III/Filed) by NPV

Source: EvaluatePharma® February 2017



Worldwide Top 20 Orphan R&D Products based on NPV (Sales, NPV)

Source: EvaluatePharma® February 2017

Rank	Product	Company	Phase (Current)	Pharma Class	Sales (\$m) 2022	WW NPV	Strategy
1.	Axicabtagene Ciloleucef	Kite Pharma	Filed	Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy	1,699	7,887	In-licensed
2.	Lanadelumab	Shire	Phase III	Anti-plasma kallikrein MAb	1,094	7,400	Company acquisition
3.	Niraparib	TESARO	Filed	Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor	1,794	5,795	In-licensed
4.	Emicizumab	Roche	Phase III	Anti-factor IXa/X bispecific MAb	1,456	5,328	In-licensed
5.	Tremelimumab	AstraZeneca	Phase III	Anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) MAb	1,289	4,886	In-licensed
6.	CTL019	Novartis	Phase III	Anti-CD 19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy	917	4,674	In-licensed
7.	Acalabrutinib	AstraZeneca	Phase III	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	968	3,767	In-licensed
8.	Veliparib	AbbVie	Phase III	Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor	854	3,659	Organic
9.	LentiGlobin	bluebird bio	Phase III	Haemoglobin gene therapy	969	3,620	Organic
10.	SD-809	Teva Pharmaceutical Industries	Filed	Vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitor	1,019	3,469	Company acquisition

Top 11-20 continued over...

2022: Top 20 Orphan R&D Products based on NPV

part 2 of 2



Rank	Product	Company	Phase (Current)	Pharma Class	Sales (\$m) 2022	WW NPV	Strategy
11.	Masican*	AB Science	Filed	c-kit tyrosine kinase, platelet-derived growth factor receptor (PDGFr) & fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) inhibitor	928	2,935	Organic
12.	Luspatercept	Celgene	Phase III	Activin type IIB antagonist	462	2,715	In-licensed
13.	Avelumab	Pfizer	Filed	Anti-programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) MAb	674	2,447	In-licensed
14.	Emicizumab	Chugai Pharmaceutical	Phase III	Anti-factor IXa/X bispecific MAb	349	2,427	Organic
15.	Selinexor	Karyopharm Therapeutics	Phase III	Exportin 1/chromosome region maintenance protein 1 (XPO1/CRM1) inhibitor	766	2,205	Company acquisition
16.	NEOD001	Prothena	Phase III	Anti-beta-amyloid (Abeta) MAb	584	2,106	Organic
17.	Isatuximab	Sanofi	Phase III	Anti-CD38 MAb	387	1,956	Company acquisition
18.	Midostaurin	Novartis	Filed	FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitor	436	1,862	Organic
19.	KRN23	Kyowa Hakko Kirin	Filed	Anti-fibroblast growth factor (FGF23) MAb	673	1,554	Organic
20.	Copanlisib	Bayer	Phase III	Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor	343	1,535	Organic
Other					11,943	40,355	
Total					29,604	112,581	
vs. Non-Orphan:					73,433	286,420	

Note: Sales represent company reported sales where available, otherwise based on an average of equity analyst estimates.

Factor VIII products for haemophilia A & B classified as orphan drugs.

* Forecast based on a single broker model.

USA, EU & Japan Orphan Designations per Year & Cumulative (1983-2016)

part 1 of 2



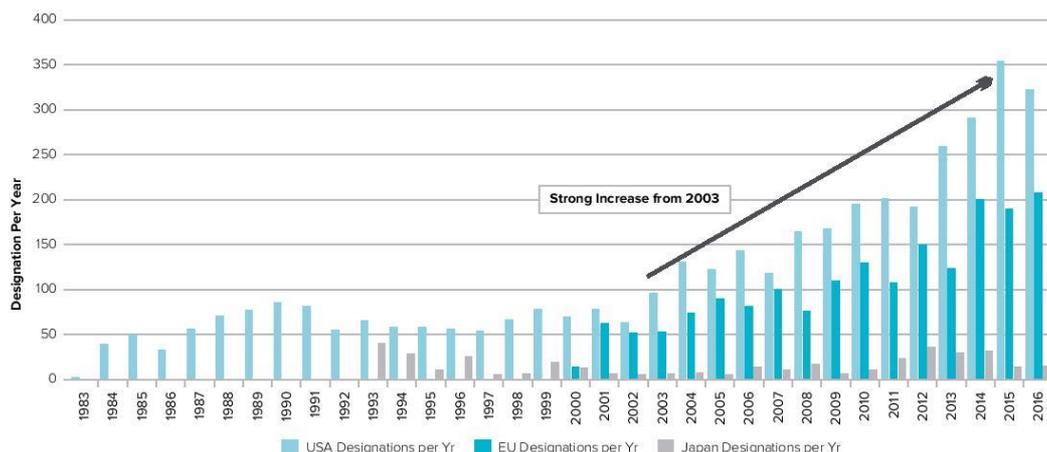
FDA Orphan Designations Decrease by 6% in 2016; European Designations up 9%; Japan Designations up 15%.

EvaluatePharma® found that the number of US orphan drug designations granted decreased 6% in 2016 to 333. Despite this,

the number of applications to the FDA reached a new high of 582, a 23% growth on 2015. At a 57% acceptance rate this resulted in the lowest acceptance level since 2002. European orphan designations grew by 9% in 2016 reversing a 5% fall in 2015.

USA, EU & Japan Designations per Year (1983-2016)

Source: EvaluatePharma® February 2017



US, EU & Japan Orphan Designations per Year (2002-2016)

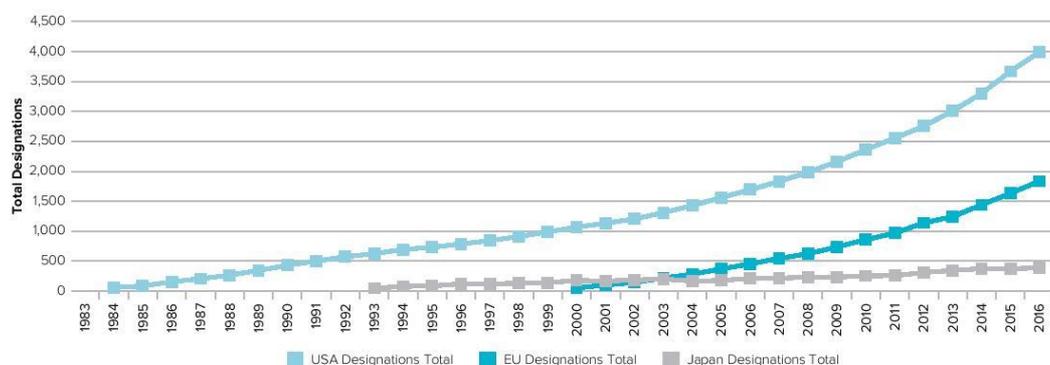
Source: EvaluatePharma® February 2017; USA OD applications per year from PAREXEL Consulting

Year	Orphan Designations															
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
USA OD Applications	115	167	174	174	191	181	185	250	323	306	264	346	467	472	582	
Growth per Year		+45%	+4%	+0%	+10%	-5%	+2%	+35%	+29%	-5%	-14%	+31%	+35%	+1%	+23%	
USA Designations Accepted	64	96	132	123	143	119	165	169	197	203	197	261	292	354	333	
Growth per Year		+50%	+38%	-7%	+16%	-17%	+39%	+2%	+17%	+3%	-3%	+32%	+12%	+21%	-6%	
% Accepted		83%	79%	71%	82%	62%	91%	91%	79%	63%	64%	99%	84%	76%	57%	
EU Designations per Yr	52	54	74	91	82	100	75	109	130	108	149	124	201	190	208	
Growth per Year			+37%	+23%	-10%	+22%	-25%	+45%	+19%	-17%	+38%	-17%	+62%	-5%	+9%	
Japan Designations per Yr	5	7	8	5	14	10	16	7	10	24	36	30	32	13	15	
Growth per Year		+40%	+14%	-38%	+180%	-29%	+60%	-56%	+43%	+140%	+50%	-17%	+7%	-59%	+15%	



USA, EU & Japan Designations Cumulative Total

Source: EvaluatePharma[®] February 2017



Cumulative US, EU & Japan Orphan Designations & US Approvals per Year (2002-2016)

Source: EvaluatePharma[®] February 2017

Year	Orphan Designations Cumulative Total														
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
USA Designations Total	1,197	1,293	1,425	1,548	1,691	1,810	1,975	2,144	2,341	2,544	2,741	2,997	3,288	3,642	3,976
Growth per Year		+8%	+10%	+9%	+9%	+7%	+9%	+9%	+9%	+9%	+8%	+9%	+10%	+11%	+9%
EU Designations Total	129	183	257	348	430	530	605	714	844	952	1,101	1,225	1,426	1,616	1,824
Growth per Year			+40%	+35%	+24%	+23%	+14%	+18%	+18%	+13%	+16%	+11%	+16%	+13%	+13%
Japan Designations Total	160	167	175	180	194	204	220	227	237	261	297	327	359	372	387
Growth per Year		+4%	+5%	+3%	+8%	+5%	+8%	+3%	+4%	+10%	+14%	+10%	+10%	+4%	+4%

About EvaluatePharma®

Since 1996 EvaluatePharma has been providing senior decision makers within the pharmaceutical industry with an essential service that models the sector from the viewpoint of the world's financial markets.

EvaluatePharma's forward looking view of the market is hugely influential as it displays the consensus of expectations, which influence company stock market valuations. The forecasts of equity analysts reveal their perspectives on individual company performance, industry trends and the macro economic environment.

EvaluatePharma has captured the consensus forecasts of equity analysts and seamlessly integrated them with the historic results, as reported by companies. From this comprehensive view of the industry, its past and expected future performance emerges and can be analysed using EvaluatePharma. Analyses range from total market trends and therapeutic overviews to individual company performance and product progress.

Whatever your view on the future of the industry, EvaluatePharma is the essential guide to value in the pharma and biotech sector.

To find out more about this report and Evaluate's range of services please contact us:

North America: Tom Moore

Tel: +1 617 573 9454 / Email: thomas.moore@evaluategroup.com

Rest of the World: Will Hau

Tel: +44 (0)20 7377 0800 / Email: will.hau@evaluategroup.com

Japan: Hiroshi Yamazaki

Tel: + 81 (0)80 1164 4754 / Email: hiroshi.yamazaki@evaluategroup.com

For general questions: Christine Lindgren

Tel: +1 617 866 3906 / Email: christine.lindgren@evaluategroup.com

All intellectual property rights in this report remain that of Evaluate Ltd and/or its respective third party licensors. Whilst all reasonable steps have been taken to ensure that the data presented are accurate, Evaluate Ltd cannot accept responsibility for errors or omissions. Neither does Evaluate Ltd warrant the accuracy, merchantability or fitness for a particular purpose of the data. Nothing in the reports shall constitute investment, financial or legal advice and the contents of the reports are provided for information purposes only. The data is not intended to amount to advice and should not be used as a determining factor in any investment decision. This report may not be lent, resold, hired out or otherwise disposed of by way of trade in any form of binding or cover other than that in which it is published, without the prior written consent of Evaluate Ltd. Copyright © 2015 Evaluate Ltd. All rights reserved.



Additional complimentary copies
of this report can be downloaded at:
www.evaluategroup.com/Orphandrug2017

Evaluate is the trusted provider of commercial intelligence including product sales and consensus forecasts to 2022 for commercial teams and their advisors within the global life science industry. We help our clients make high value decisions through superior quality, timely, must-have data and insights, combined with personalised, expert client support.

EvaluatePharma® delivers exclusive consensus sales forecasts and trusted commercial insight into biotech and pharmaceutical performance.

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

EvaluateMedTech® sets a new standard in commercial analysis and consensus forecasts of the global medical device and diagnostic industry.

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

EvaluateClinical Trials® delivers unique clinical trial intelligence expertly curated to efficiently analyse the global clinical trial landscape.

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

EP Vantage an award winning editorial team, provides daily commentary and analysis with fresh perspectives and insight into current and future industry trends.

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

Evaluate Custom Services provides customised solutions to help you access, analyse and manage the information you need to support effective decision-making.

The Evaluate services enable the life science community to make sound business decisions about value and opportunity.

www.evaluate.com

Evaluate Headquarters

Evaluate Ltd.
11-29 Fashion Street
London E1 6PX
United Kingdom
T +44 (0)20 7377 0800
F +44 (0)20 7539 1801

Evaluate North America

EvaluatePharma USA Inc.
15 Broad Street, Suite 401
Boston, MA 02109, USA
T +1 617 573 9450
F +1 617 573 9542

Evaluate APAC

Evaluate Japan KK
Akasaka Garden City 4F
4-15-1 Akasaka, Minato-ku
Tokyo 107-0052, Japan
T +81 (0)80 1164 4754

Quels sont les enjeux financiers et éthiques encadrant la recherche clinique sur le traitement des maladies rares ?

Les **maladies rares** sont des pathologies peu connues mais qui touchent un grand nombre de personnes. Près de 3 millions de français souffre d'une pathologie rare, et 30 millions en Europe. A l'heure actuelle, beaucoup de ces maladies restent sans alternative thérapeutique. Il y a des freins à la **recherche, clinique**, expliquant cette problématique. Il y a notamment des problématiques d'ordre **éthique** et **financier**. Développer des médicaments destinés à une population très restreinte est difficilement rentabilisable. En effet, les coûts de recherche, mais aussi de développement des traitements sont très élevés. D'un point de vue éthique, les patients participent-ils à des études uniquement parce qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ? L'objectif du mémoire est de trouver des solutions afin de dynamiser la recherche sur les maladies rares. Ce mémoire décrit dans un premier temps l'évolution de la recherche sur les maladies rares au cours du temps, et les actions qui ont été entreprises. Les freins à la recherche sont ensuite présentés à travers une **enquête** menée au sein de la population générale et une analyse d'étude clinique. Dans une troisième partie des **propositions d'actions** qui pourraient être mises en place sont détaillées. Ce travail a permis de conclure que malgré de nombreuses initiatives, il demeure un manque de **communication** autour des maladies rares. Cependant, nous sommes dans une phase de transition, l'intérêt porté à ce domaine est grandissant. Il est indispensable de poursuivre les actions en cours et de prendre nouvelles initiatives afin de faire avancer la recherche sur les maladies rares, et d'apporter des solutions aux patients.

Mots clés : maladies rares, recherche, recherche clinique, éthique, financier, enquête, propositions d'actions, communication.

What are the ethical and financial issue around rare diseases treatments clinical research?

Rare diseases is an area in which there are few patients suffering from a particular disease. Indeed, there are called rare diseases because of the low number of patients who suffer from a particular disease. However, there are a lot of diseases which each gather a few number of patients is high. Indeed, there are 3 million patients in France, and 30 million in Europe. The issue with those pathologies is that currently, there are no treatment for each disease. This problem is due to several parameters, particularly, **ethical** and **financial** issues. It seems to be complicated for pharmaceutical industry making benefits developing medicines which aim few patients. Moreover, do patients participate in clinical trials in order to have access to treatments? In the first section of this report, the evolution of rare diseases field, including the evolution of **clinical research** in this area is explained. The following section enlightens the issues around rare diseases research, throughout an **enquiry** which has been carried out and a **critical analysis** regarding a trial. In the final section, an **action plan** so as to improve research and treatment finding is exposed. As a conclusion of this work, we can say that even if several measures has been taken, the **communication** around rare diseases is not enough yet. Nevertheless, we can notice that we are in a changing situation. People and organization are more and more interested in this topic. Consequently, we have to keep on improving and making efforts, because today more than before we can make things change. Hopefully, we will find treatments and improve patient's life.

Key words: Rare diseases, ethical, financial, clinical research, enquiry, critical analysis, action plan, communication.