

NYOM Georgette

Université de Lille 2
Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé (ILIS)
Master Healthcare Business et Recherche Clinique

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

**La recherche clinique sur les maladies rares :
contraintes de mise en place et perspectives
d'évolution**

Sous la direction de « Monsieur Alexandre WALLARD »

*Master Healthcare Business et Recherche Clinique, spécialité Recherche clinique
Année universitaire 2018/2019*

Soutenance du Mémoire le **17 septembre 2019**

Composition du Jury :

Président du jury : Mr Marc LAMBERT, *Coordinateur de centre expert*

Directeur de Mémoire : Mr Alexandre WALLARD, *Business Development Director*

3^{ème} membre : Mr Houcine AMROUNI, *Anesthésiste réanimateur*

*Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS*

REMERCIEMENTS

À Mr. **Marc LAMBERT**, pour avoir accepté de présider mon jury de mémoire et de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour le temps que vous avez accordé à la réalisation de ce projet.

À Mr. **Alexandre WALLARD** pour avoir accepté de diriger mon mémoire, et pour m'avoir encouragé dans sa réalisation. Merci pour vos précieux conseils. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre intérêt et votre disponibilité.

À Mr. **Houcine AMROUNI** pour avoir accepté d'être un des membres de mon jury, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour votre présence lors de sa présentation.

À ma **mère**, qui m'a soutenue durant toutes mes années études et à qui je dois absolument tout. Tu es mon modèle... je te remercie du fond du cœur pour l'amour sans faille que tu me portes.

À mes **frères et sœurs** qui ont toujours été là pour moi et qui sont mes piliers et mes repères dans ce monde. **Maty, Babeth, Emmanuel et Tanguy**, sachez que je vous aime tous infiniment et que rien ni personne au monde ne pourra changer cela.

À mon fiancé **Alessandro**, pour avoir été à mes côtés chaque jour et m'avoir encouragée et soutenue au cours de mon travail de rédaction. Merci de m'aimer autant et de me soutenir sans relâche, je t'aime infiniment mon petit ange et j'ai hâte de vivre de nouvelles aventures avec toi.

À Mme **Danielle SNEYERS** qui a corrigé la totalité de ce mémoire avec soin et qui a fait preuve d'un dévouement sans faille. Merci d'avoir contribué à l'aboutissement de ce travail qui est l'aboutissement d'une année de travail.

Et enfin, je tiens à remercier Mr **Gesuino FADDA** pour ses encouragements et sa bienveillance à mon égard. Vous êtes un homme plein de bonté et de sagesse.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
INDEX DES FIGURES	6
INDEX DES TABLEAUX.....	6
INTRODUCTION	8
1^{ERE} PARTIE - LES MALADIES RARES : CONTRAINTES ET REGLEMENTATION	9
A. LES MALADIES RARES	9
1) <i>Définitions</i>	9
2) <i>Classification des maladies rares</i>	10
3) <i>Maladies rares : les contraintes</i>	11
B. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS ORPHELINS	17
1) <i>En Europe</i>	17
2) <i>À l'échelle mondiale</i>	21
a) Les États-Unis et le Japon	22
b) Les pays en voie de développement et les pays émergents	27
3) <i>Les plans nationaux pour les maladies rares</i>	29
2^{EME} PARTIE - ÉTAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE EN EUROPE.....	33
A. ÉVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES MALADIES RARES	33
1) <i>Chronologie évolutive de la recherche sur les 30 dernières années</i>	33
2) <i>Améliorations constatées en recherche sur les maladies rares</i>	38
a) Rapports d'évaluation des plans nationaux maladies rares	38
b) Bilan des améliorations apportées par le règlement 141/2000	41
c) Bilan des améliorations constatées en recherche pédiatrique.....	45
B. EXEMPLE D'UN ESSAI SUR LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE	47
1) <i>La sclérose latérale amyotrophique (SLA)</i>	47
2) <i>Données préalables et encadrement de l'essai</i>	48
a) Objectifs de l'essai et protocole	48
b) Suivi et conclusion de l'essai.....	51
3^{EME} PARTIE - PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DANS LE DOMAINE DES MALADIES RARES	54
A. SOLUTIONS ENVISAGÉES POUR LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS	54
1) <i>Diagnostic des maladies rares</i>	54
2) <i>Recherche et développement de médicaments orphelins</i>	55
a) Population générale.....	55
b) Population pédiatrique	58
B. ÉVOLUTIONS POSSIBLES EN RECHERCHE CLINIQUE SUR LES MALADIES RARES	61
1) <i>Vers de nouvelles mesures réglementaires en Europe</i>	61
2) <i>L'impact du Brexit</i>	65
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	72
GLOSSAIRE	77

Index des figures

Fig. 1 – Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence	9
Fig. 2 – Contribution financière de l'Union Européenne	35
Fig. 3 – Utilisation de la contribution de l'UE pour les médicaments orphelins en 2006.....	36
Fig. 4 – Investissements en R&D sur les maladies rares en Europe	42
Fig. 5 – Evolution du nombre de désignation de médicaments orphelins depuis 2000.....	42
Fig. 6 – Évolution de la proportion des essais cliniques pédiatriques	45
Fig. 7 – Évolutions attendus dans le traitement des maladies rares entre jusque 2030.....	64

Index des tableaux

Tableau 1. – Nombre de pathologies dépistées à la naissance en Europe.....	12
Tableau 2. – Utilisation hors-AMM dans la population pédiatrique en France.....	14
Tableau 3. – Les maladies rares en quelques chiffres	17
Tableau 4. – Différences réglementaires entre l'Europe, les États-Unis et le Japon.....	26
Tableau 5. – Nombre d'enfants recrutés dans les essais cliniques entre 2007 et 2013.....	46
Tableau 6. – Protocole expérimental détaillé de l'essai clinique VITALITY-ALS.....	50
Tableau 7. – Liste par catégorie de 30 MHM dépistables par MS/MS en multiplex.....	54

INTRODUCTION

Les maladies rares sont par définition des maladies qui touchent un nombre restreint de personnes, et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à leur rareté. Nous comptons actuellement plus de 7000 maladies rares recensées.

Plusieurs difficultés sont rencontrées dans la recherche clinique sur les maladies rares et les laboratoires ont tendance à se tourner vers des pathologies plus étendues pour avoir un meilleur retour sur investissement lorsque la molécule d'intérêt sera mise sur le marché, l'objectif étant de couvrir les coûts de recherche et de développement. Pour remédier à ce problème, en 2000 un règlement agrémenté de plusieurs mesures incitatives a été mise en place en Europe, celui-ci est spécifiquement dédié au développement de médicaments orphelins destinés aux patients atteints de maladies rares. L'objectif de ce règlement était de susciter l'intérêt des industriels et des chercheurs pour les pousser à se pencher sur la question des maladies rares.

Les patients atteints de maladies rares font souvent face à des difficultés de prises en charge à cause du manque de traitement disponible pour leur pathologie. Tout cela amène à se poser un certain nombre de questions, car il est légitime de se demander si le fait d'être atteint d'une maladie touchant un faible nombre de personnes signifie que l'on ne devrait pas avoir accès à des traitements innovants et efficaces au même titre que les patients qui sont atteints de maladies plus répandues. Dans l'optique d'apporter un changement, les maladies rares ont été introduites comme étant l'une des 5 priorités de santé publique avec la **loi du 9 août 2004**, une initiative qui a entraîné la mise en place à partir de 2005 de plusieurs plans nationaux maladies rares en Europe.

Dans ce mémoire seront développées les contraintes liées à la mise en place d'essais cliniques sur les maladies rares ; la réglementation en vigueur en Europe et ailleurs dans le monde en matière de développement de médicaments orphelins ; nous parlerons également des, pour finir avec les perspectives d'évolution de la recherche clinique dans le domaine des maladies rares.

Les maladies rares demeurent un sujet primordial de santé publique à traiter pour dégager des solutions effectives qui permettront d'améliorer le traitement des personnes qui en sont atteintes. Les questions que l'on peut dès lors se poser sont les suivantes : quelles sont les contraintes rencontrées dans ce domaine ? la mise en place d'une réglementation a-t-elle permis d'améliorer ou de faire évoluer la recherche clinique sur les maladies rares ? quels changements peut-on envisager pour les années à venir ?

1^{ère} PARTIE - LES MALADIES RARES : CONTRAINTES ET REGLEMENTATION

A. Les maladies rares

1) Définitions

Une **maladie rare** est une maladie qui touche un nombre restreint de personnes au sein d'une population donnée, et qui pose des problèmes spécifiques liés à sa rareté (1). En France, le terme « maladie rare » est employé lorsque celle-ci affecte moins de **30 000** personnes sur la totalité de la population et actuellement on compte 3 à 4 millions de personnes qui en sont atteintes (2).

Les médicaments orphelins sont des médicaments à usage humain destinés au traitement des maladies graves et rares. Les médicaments sont désignés « orphelins » dès lors qu'ils sont utilisés dans le traitement de maladies qui ont un seuil de prévalence de 5 personnes sur 10 000 atteintes dans l'UE, et mettant en péril la vie des patients.

La **recherche clinique** comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Un **essai clinique** a pour but de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité (article 2, point 7 de la **loi de mai 2004**).

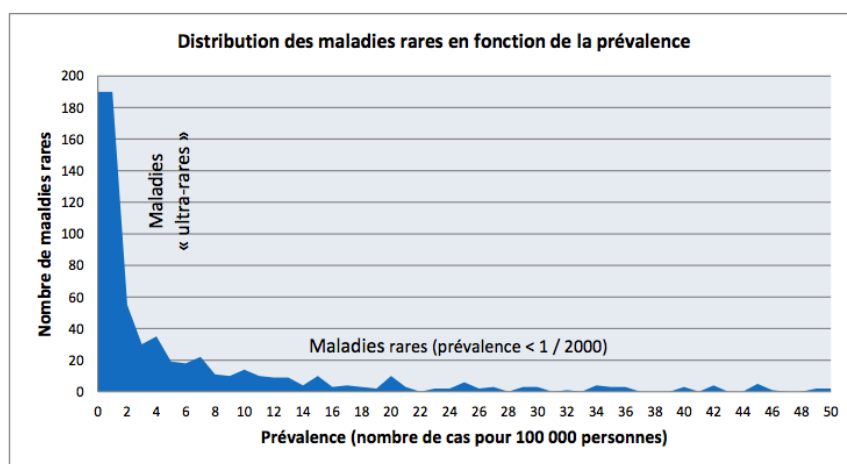


Fig. 1 - Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence (3)

Le *seuil de prévalence* admis en Europe pour considérer qu'une personne est atteinte ou non d'une maladie rare est de **1 personne atteinte sur 2000 personnes** pour qu'une maladie soit considérée comme étant rare. Environ 25 millions de personnes sont atteintes de maladies rares en Europe.

Il existe aussi des maladies « **ultra-rares** », ce sont les maladies rares qui ont un très faible seuil de prévalence. Ce seuil ne dépasse généralement pas plus de **2 à 4 cas sur 100 000 personnes** et pose un problème pour le développement de thérapies à cause du faible nombre de sujets pouvant être recrutés dans les essais cliniques. Trouver un traitement pour ces maladies est un gros défi de santé public.

Origines et caractéristiques

Environ **80%**, c'est-à-dire la majorité des maladies rares, sont **d'origine génétique**, mais elles ne le sont pas toutes. Certaines d'entre elles peuvent être infectieuses ou auto-immunes ; on retrouve également des cancers rares dans la classification de ces maladies. Il existe des **variations significatives d'un patient à un autre** et d'une maladie à une autre au niveau de la symptomatologie. Les maladies rares sont des affections compliquées et leur chronicité en font des **pathologies souvent très graves et évolutives**. Plus de la moitié d'entre elles font leur apparition à l'âge adulte, mais les symptômes peuvent être perceptibles dès la naissance et leur développement peut engager le pronostic vital chez les patients qui en sont atteints.

Les maladies rares ne sont pas toujours handicapantes, mais elles peuvent engendrer plusieurs degrés de déficits sensoriels, moteurs et mentaux. Les patients font souvent face à un isolement social et à une incompréhension de leur entourage proche, sans compter les problèmes d'autonomie et de professionnalisation causés par leur maladie (4).

2) Classification des maladies rares

La classification des maladies rares est un enjeu primordial. En effet, le fait de codifier ces maladies permet d'améliorer leur identification et donc potentiellement une première prise en charge des symptômes associés aux maladies en question. Les bases de données pour la classification des maladies rares sont nombreuses et librement accessibles sur internet. Certaines d'entre elles sont moins exhaustives que d'autres et ne se concentrent pas uniquement sur les maladies rares.

Les principales bases de données qui sont utilisées actuellement sont : **Orphanet**, **CIM**, **SNOMED CT**, **OMIM** (Online Mendelian Inheritance in Man) et **GeneClinics**. Il en existe d'autres qui ont recensé un nombre moindre de maladies rares par rapport aux précédentes et qui porte surtout sur l'exploration de génome d'organisme vivant tel que **UCSC** et **ENSEMBL**, ou encore le National Center for Biotechnology Information (**NCBI**), qui est un institut américain spécialisé dans l'information en biologie moléculaire. Le NCBI développe lui aussi des logiciels permettant d'obtenir des données sur des génomes.

La création de classifications a permis d'évoluer dans la connaissance des maladies rares, mais leur rareté est aussi la cause du manque d'informations disponibles sur ce type de pathologies.

Orphanet

Le site web **Orphanet** fut une démarche préconisée par **Annie Wolf** en 1996, et a entraîné sa **création en 1997** (5). L'objectif était de créer un site internet à destination des professionnels de la santé mais qui serait ouvert aux utilisateurs également. Ce site était destiné à devenir une référence en matière d'informations médicales et de recommandations sur les maladies rares.

Orphanet est un service de l'**INSERM** qui a développé un système de codage organisé de façon poly-hiérarchique. Il s'agit de la base de données la plus complète qui existe actuellement au monde, celle-ci est accessible en ligne et donne accès à une classification exhaustive de toutes les maladies rares identifiées à l'heure actuelle.

Le site internet Orphanet possède actuellement un répertoire de **plus de 7000 maladies rares**, chacune d'entre elles a un **code Orpha** (Orphacode) qui permet de les identifier rapidement. Le système de codage d'Orphanet est en relation avec d'autres systèmes de classification médicale : la classification internationale de maladies de l'organisation de santé (**CM-10** et **CM-11**), l'**OMIM**, l'**UMLS**, le **MeSH** et le **MedDRA**.

3) Maladies rares : les contraintes

- **L'errance diagnostique**

L'une des principales préoccupations est le diagnostic. En effet, les patients atteints de maladie rare ont plus ou moins tous fait face à des difficultés de diagnostic de leur maladie.

On sait que **1 personne sur 3 est non diagnostiquée pour sa maladie rare** et cette difficulté est une des sources de problèmes liés à d'identification du nombre de patients touchés à travers le monde.

Il y a **5 maladies rares** qui sont obligatoirement dépistées dans le cadre du programme national de dépistage néonatal : *la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale, la drépanocytose et la mucoviscidose*. Ces maladies sont dépistées dès la naissance car lorsque l'enfant grandit, celles-ci peuvent évoluer et avoir des conséquences graves pour leur développement si elles ne sont pas traitées dès la naissance (6).

Country	n disorder screened for
Poland	3
France	5
Croatia	2
United Kingdom	7
Ireland	5
Slovakia	4
Bulgaria	3
Iceland	26
Netherlands	20
Sweden	5
Hungary	25
Romania	2
Turkey	3
Serbia (Central)	2
Denmark	15
Montenegro	1
Portugal	25
Belgium (Flanders)	11
Slovenia	2
Czech Republic	12
Greece	3
Lithuania	2
Belgium (French)	7
Estonia	2
Norway	2
Malta	3
FYROM	1
Germany	15
Austria	29
Cyprus	2
Finland	1
Italy	2
Luxembourg	4
Spain	27
Bosnia-Herzegovina	3
Latvia	2
Switzerland/ Liechtenstein	7
Albania	0
Kosovo	0

Tableau 1. - Nombre de pathologies dépistées à la naissance en Europe (7)

Lorsque l'on compare le nombre de maladies dépistées entre les différents pays européens, on se rend compte que dans de nombreux pays il n'y a encore que très peu, voire aucune

maladie rare dépistée à la naissance, tandis que dans d'autres pays d'Europe comme l'Autriche ou encore la Hongrie et le Portugal, un nombre important de maladies rares font partie des procédures de dépistage néonatal. Aux **États-Unis** il y a également un grand nombre de maladies rares dépistées à la naissance avec un total de **54 maladies** (29 pathologies rares et 25 MHM).

En général, le **diagnostic** d'une maladie rare se confirme lorsque les symptômes commencent à apparaître ou **après une longue période de recherche pouvant durer des années et engendrer des coûts assez conséquents**. Certaines maladies ont des symptômes ressemblant à d'autres et les patients n'ont pas forcément les moyens de bénéficier des nouvelles avancées dans les méthodes de diagnostic, ni d'accéder à des traitements sécurisés et innovants (8).

Le diagnostic des maladies rares reste un des principaux problèmes au niveau de la prise en charge des patients, les **délais d'obtention d'un diagnostic** effectif varient d'une pathologie à une autre mais reste le résultat d'une **très longue période de recherche** qui à long terme devient coûteuse financièrement pour les malades. L'une des questions qui se posent toujours à l'heure actuelle est de savoir pourquoi la France n'a toujours pas ajouté à son panel le dépistage de plus de maladies rares à la naissance, comme l'ont fait d'autres pays d'Europe et à travers le monde.

▪ **Problèmes de développement et de diffusion des médicaments**

Les laboratoires de recherche sont réticents à entreprendre le développement de médicaments orphelins, par peur d'avoir un mauvais retour sur investissement dû à la rareté des pathologies. Leurs investissements seront plutôt dirigés vers le développement de traitement pour des pathologies plus communes. On retrouve donc aussi le manque de moyens pour le développement et la diffusion des médicaments orphelins.

Selon le nouveau PNMR de **2018**, **75% des malades atteints de maladies rares sont des enfants**, ce qui pose d'ores et déjà un problème au niveau du développement de médicaments avec la création de formes pharmaceutiques adaptées aux enfants en particulier et de médicaments de qualité. La relation entre les maladies rares et les maladies du nouveau-né ou des enfants en général est donc inévitable lorsque l'on voit ce

pourcentage. Il existe un **lien très étroit** entre ces deux catégories et les difficultés sont multiples dans la mise en place d'études cliniques chez l'enfant.

Utilisation hors AMM, France		
	Nb de prescription	Hors AMM
Nouveau-né	116	70%
Bébé	1327	27%
Enfants	896	30%
Adolescent	84	35%
Total	2423	31%

Tableau 2. – Utilisation hors-AMM dans la population pédiatrique en France (9)

À cela s'ajoute le fait que de nombreux professionnels de la santé sont contraints de prescrire des médicaments hors-AMM à des enfants faisant partie des différentes sous-population dans la population pédiatrique, allant du nouveau-né à l'adolescent. En France, **l'utilisation hors-AMM de médicaments destinés à l'adulte** au sein de la population pédiatrique est encore très fréquente et cela s'explique par le **manque de spécialités destinées à cette population** et le fait que dans certains cas, s'il n'y avait pas d'utilisation hors-AMM, il n'y aurait aucun traitement pour prendre en charge les petits enfants.

Les prescriptions hors-AMM en ville concernent essentiellement les nouveau-nés avec **70% de médicaments prescrits hors-AMM pour cette tranche d'âge**, un pourcentage qui prévaut largement sur les autres sous-groupes. La population pédiatrique doit donc également être considérée pour le développement de médicaments orphelins avec des **formes pharmaceutiques adaptées** à leur physiologie.

La **diffusion des médicaments** est également un problème dans la mesure où les médicaments destinés à soigner les maladies rares sont souvent très coûteux une fois mis sur le marché et la durée du traitement peut être très longue voir nécessiter une administration à vie. Cela s'explique en partie par le fait qu'il s'agisse de maladies causées par des anomalies génétiques dans **80%** des cas.

L'accès aux spécialistes de certaines de ces maladies est limité. Il est donc important d'avoir un système de partage d'informations pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des maladies rares en écourtant la période d'identification de la pathologie recherchée.

▪ Problèmes de financement de la recherche

Les difficultés rencontrées au niveau du financement de la recherche sur les maladies rares sont nombreuses et de sources diverses et multiples. Plusieurs questions persistent concernant les **organismes** qui sont **chargés de financer la recherche clinique sur les maladies rares**, leur **provenance** et la **manière dont ils répartissent les fonds** destinés à la recherche. La question du financement est récurrente et il s'agit de l'un des principaux problèmes rencontrés dans ce domaine.

Les **acteurs publics** qui financent la recherche clinique en France sont : **l'Inserm**, le **CNRS**, les **CHU** et les **universités**. Ces structures prennent en charge les salaires, les locaux et les structures de recherche. Les associations en lien avec les maladies rares participent au financement de certaines parties de la recherche comme les bourses d'études, les modèles, les repas ou encore le matériel nécessaire à la réalisation de l'étude.

Les **principaux acteurs publics** de la recherche clinique sont :

- Le **ministère de la santé** : il finance le **PHRC** et organise un appel à projets par an.
- Le **ministère de la recherche** via l'**ANR** : lancement annuel d'appels à projets concernant les maladies rares ; il s'agit d'appel à projets fondamentaux et non hospitaliers.
- L'**AFM-Téléthon** : impliqué dans des projets hospitaliers et fondamentaux, avec un investissement annuel à hauteur d'environ **60 millions d'euros** répartis sur 3 axes : les **appels à projets** (représentant **15%** du montant, environ **250** projets par an), les **projets stratégiques** (**25%** du montant pour les essais cliniques, le développement de réseaux etc.) et les **outils** (**60%** du montant).

La plus grosse part du montant investi par l'**AFM-Téléthon** est destiné à des structures telles que **Généthon** qui travaille en thérapie génique pour découvrir des traitements contre les maladies rares et plusieurs autres outils permettant d'obtenir les infrastructures nécessaires au lancement d'un projet de recherche.

Les **acteurs secondaires** sont :

- Les **structures humanitaires** : elles organisent des manifestations au profit de la mise en place d'opérations humanitaires dans le domaine de la santé.
- Les **donateurs privés** qui font des dons pour la recherche via des associations.

- Les fondations : très nombreuses et souvent axées sur une pathologie ou un domaine en particulier.

Les centres de références qui ont été créés lors de la sortie du 1^{er} PNMR sont instaurés au sein d'établissements de santé et perçoivent un financement pour la recherche sur les maladies rares. De nombreux professionnels de la santé se sont plaint du fait que l'affectation des budgets destinés à la recherche sur les maladies rares dans ces centres ne soit pas suffisamment transparente. La direction hospitalière de certains hôpitaux se servirait d'une partie des budgets consacrés aux maladies rares. Le problème étant que ces budgets sont utilisés à d'autres fins que le financement de la recherche par les hôpitaux qui abritent les centres de référence sur le territoire (10).

Voici la **réponse du Ministère des solidarités et de la santé** qui a été publiée dans le JO sénat du **19 avril 2018** (page 1964) ; je cite :

« Près de 120 millions d'euros ont été reconduits pour les centres de référence. Le maintien de ces crédits atteste du soutien du ministère chargé de la santé [...]. Des efforts ont été engagés pour rendre ce financement plus lisible. La répartition des crédits entre les établissements hospitaliers concernés a aussi évolué [...]. Le nouveau dispositif financier se met en place progressivement [...]. Le ministère chargé de la santé a appelé les directions d'établissement à appliquer des taux raisonnables pour les frais de gestion aux centres de référence pour garantir leur bon fonctionnement et le respect de la destination des crédits dédiés à ces centres. [...]. Par ailleurs, les déclarations d'activité de chaque établissement vont être exploitées. Les règles de répartition financière favoriseront ainsi une révision annuelle des dotations en fonction des actions réalisées dans le cadre de ces missions. » (11)

Les **budgets** alloués à la recherche sur les maladies rares ont **augmenté** en raison de la qualité des demandes concernant les maladies rares, Il est donc indispensable d'envisager de mettre en place des solutions effectives pour s'assurer que les financements reçus soient utilisés pour la recherche et proposer des sources de financement publique plus importante.

On s'attend donc à un changement ou une évolution des pratiques concernant la visibilité que les centre de référence maladies rares ont sur leur dotation et la distribution des financements dans ces centres.

B. Règlementation des médicaments orphelins

1) En Europe

Voici quelques chiffres extraits de la conférence **IRDiRC** qui s'est tenue à Paris en février 2017 ; ces chiffres ont été recensés dans le 3^{ème} plan national maladies rares français.

7000 maladies rares	3200 gènes responsables de maladies rares identifiés	20% de maladies rares non génétiques	350 millions de malades souffrant de maladie rare à travers le monde et 3 millions en France
75% des malades sont des enfants	50% des malades sont sans diagnostic précis	95% des maladies rares n'ont pas de traitement curatif	1/4 des personnes atteintes attendent 4 ans pour que le diagnostic soit envisagé
1,5 an : délai pour poser un diagnostic et plus de 5 ans pour ¼ des personnes atteintes	5 maladies dépistées en néonatal	12% des nouveaux médicaments sont des médicaments dits orphelins	50% des nouvelles thérapies génétiques s'appliquent aux maladies rares

Tableau 3. Les maladies rares en quelques chiffres

Depuis le 22 janvier 2000, un règlement relatif au développement de **médicaments orphelins** a été mis en place en Europe. Il s'agit du **règlement (CE) n°141/2000** du parlement européen et du conseil de l'UE du 16 décembre 1999. Son règlement d'application est le **règlement (CE) n°847/2000**. Celui-ci établit les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

Le règlement met en avant **11 considérations** à prendre en compte pour son application, Celles-ci portent essentiellement sur :

- La notion de **réticence des industriels** à investir pour le développement de médicaments orphelins, par peur que les coûts ne soient pas amortis par les ventes,
- La mise en place d'**actions et de procédures communautaires** à l'échelles de tous les EM de l'UE,
- La mise en place de « **critères de désignation des médicaments au statut orphelins** en se basant sur le seuil de prévalence (**5 cas sur 10000**),
- L'**accès pour tous les malades à des traitements innovants** au même titre que les patients qui sont atteints de pathologies plus répandues,

- La mise en place d'une exclusivité commerciale plus étendue et à l'échelle de l'UE,
- La nécessité pour les promoteurs de médicaments orphelins de bénéficier de toutes les mesures d'incitations mises en place à l'échelle communautaire ou par les EM.

Le règlement **(CE) n°141/2000** est un enchaînement de 10 articles énonçant les bases de la réglementation en matière de médicaments orphelins à l'échelle européenne :

- Article 2 : Définitions
- Article 3 : **Critères de désignation**
- Article 4 : Comité des médicaments orphelins
- Article 5 : Procédure de désignation et de radiation du registre
- Article 6 : **Assistance à l'élaboration de protocoles**
- Article 7 : **Autorisation communautaire de mise sur le marché**
- Article 8 : **Exclusivité commerciale**
- Article 9 : **Autres mesures d'incitation**
- Article 10 : Rapport général
- Article 11 : Entrée en vigueur

Nous allons nous concentrer sur les **articles 3,6,7,8 et 9** qui sont les plus importants à développer pour comprendre de quelles façons les institutions européennes ont voulu motiver et inciter les industriels à se pencher sur la question des médicaments orphelins.

L'article 3 de ce règlement énonce les **critères de désignation des médicaments au statut orphelins**, ces critères sont les suivants :

- Le promoteur doit pouvoir établir que le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10000 dans la communauté, ou qu'il est destiné au traitement d'une maladie très dangereuse, invalidante ou d'une affection chronique grave qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.
- Le promoteur doit pouvoir établir qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic ou de traitement de l'affection ayant été autorisée dans la communauté, ou s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice réel.

Aujourd'hui, le statut de médicament orphelin est **accordé par la Commission Européenne** avec le **Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP)** qui est chargé de faire une **évaluation scientifique** des demandes de désignation au statut orphelin (12).

L'article 6 porte sur une aide apportée au promoteur dans l'élaboration du protocole de recherche. L'agence de l'UE peut donner un avis sur les tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Elle peut également mettre en place une procédure relative au développement des médicaments orphelins prévoyant une assistance réglementaire pour la définition du contenu de la demande d'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article 6 du **règlement (CEE) n°2309/93**.

L'article 7 est axé sur trois points pour permettre une autorisation communautaire de mise sur le marché spécifique aux médicaments orphelins :

1. La personne responsable de la mise sur le marché peut demander que l'AMM soit délivrée par la communauté conformément au **règlement (CEE) n°2309/93**, sans apporter de preuves tel qu'énoncé dans la partie B de l'annexe de ce règlement.
2. La communauté accorde annuellement à l'Agence de l'UE une contribution destinée à compenser le non-recouvrement, total ou partiel, des redevances dues à l'application des règles communautaires.
3. L'AMM accordée pour un médicament orphelin n'est valable que pour les indications répondant aux critères de l'article 3. Autrement, il est possible d'introduire une demande d'AMM distincte pour d'autres indications non soumises à ce règlement.

L'article 8 octroie une **exclusivité commerciale de 10 ans** pour les médicaments orphelins, celle-ci pouvant toutefois être ramenée à 6 ans si les conditions de l'article 3 relatives à la désignation d'un médicament en tant que « médicament orphelin » ne sont plus remplies. Il en est de même si la rentabilité du produit est insuffisante en se basant sur les données disponibles.

L'article stipule également qu'un médicament similaire peut se voir accorder une autorisation de mise sur le marché pour la même indication thérapeutique dans l'un des cas suivants :

- Le titulaire de l'AMM du médicament orphelin a donné son consentement au 2^{ème} demandeur ;
- Le titulaire de l'AMM du médicament orphelin n'est pas en mesure de fournir le médicament d'intérêt en quantité suffisante ;

- Le 2^{ème} demandeur peut établir que le médicament, s'il est similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

L'article 9 introduit 3 autres mesures incitatives pour les industriels :

1. L'autorisation de bénéficier des mesures incitatives prises par la **CE** et les États membres afin de promouvoir la recherche,
2. La communication des informations précises sur toutes mesures arrêtées par les **EM** à la **CE** dans le but de favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins. Les informations communiquées sont mises à jour régulièrement.
3. La publication par la **CE** d'un inventaire détaillé de toutes les mesures d'incitation mises en place par la communauté et les **EM**. Cet inventaire est également régulièrement mis à jour (13).

Ce règlement a été adopté dans le but de mettre en place dans l'UE des **critères de désignation** des médicaments au statut orphelin et de proposer des **mesures incitatives** pour encourager les industriels à entamer des recherches sur de potentielles molécules destinées à devenir des médicaments pour le traitement des patients atteints de maladies rares.

La réglementation est complétée par un autre règlement qui impose une **demande d'AMM** par **procédure centralisée** pour tous les médicaments admis au statut orphelin, il s'agit du **règlement (CE) n°726/2004**, et la preuve de l'éligibilité du produit à cette procédure n'est pas nécessaire pour faire cette demande.

Le fait d'essayer d'obtenir la **désignation au statut orphelin** pour un médicament et une **autorisation de mise sur le marché**, sont conditionnés par des procédures réglementaires différentes et distinctes. C'est pour cela que lorsque le promoteur fait une demande d'AMM par procédure centralisée pour son médicament, il n'a pas l'obligation d'apporter la preuve de la désignation du produit en tant que médicament orphelin.

Lorsque la partie recherche et développement est terminée, le promoteur a la possibilité de faire cette demande d'AMM qui sera évaluée par le **CHMP (committee for Medicinal Products for Human Use)**. Le CHMP va émettre un avis **positif** ou **négatif** qu'il va ensuite transmettre à la Commission Européenne. La CE va émettre une décision finale concernant l'octroi ou non d'une autorisation de mise sur le marché pour le produit concerné.

2) À l'échelle mondiale

De nombreux textes réglementaires interviennent dans la recherche impliquant la personne humaine à l'échelle mondiale et pose les bases de la réglementation internationale des essais cliniques.

Nous avons tout d'abord vu naître le **code de Nuremberg** en **1947** suite au jugement de 20 médecins et de 3 scientifiques impliqués dans les crimes de guerre commis dans le cadre de l'idéologie nazie. Ce texte de lois a été mis en place sur demande de *l'assemblée générale des nations unies*. Il s'agit du **premier texte de loi à l'échelle nationale et internationale** qui pose un cadre réglementaire et éthique concernant la recherche pratiquée sur la personne humaine (14).

Ensuite vient la **déclaration universelle des droits de l'homme** en **1948**, qui résulte de la réunion de *l'assemblée générale des nations unies* à paris. Celle-ci énonce les droits fondamentaux de chaque individu et l'obligation par la loi de les respecter (15).

En **1964** il y a eu la **déclaration d'Helsinki**, un document politique célèbre à l'initiative de *l'association médicale mondiale* qui apporte les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. On y retrouve la notion de protection de la dignité humaine, de la vie privée des personnes se prêtant à la recherche ainsi que leur autonomie. Cette déclaration a fait l'objet de plusieurs modifications depuis cette date et la version officielle qui est actuellement utilisée est celle de **2013** (16).

La **déclaration de Manille** adoptée en **1981**, est un projet qui a été mené conjointement par l'OMS et l'organisation internationale des sciences médicales (CIOMS). Il comprend des directives qui ont été proposées dans le cadre des RIPH (17).

En **1993**, l'OMS a mis en place des **lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments**. Des directives consolidées **E6(R2)** ont été mises en place de façon tripartite par l'UE, le Japon et les États-Unis dans le cadre d'une conférence internationale sur l'harmonisation (**ICH**). Il s'agit de **13 directives** apportent une unification au sein de ces trois états et de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires dans leur juridiction. Ces directives ont été faites en prenant en considération les BPC de l'UE, du Japon et des États-Unis, mais aussi celles de l'Australie, du Canada, des pays nordiques et de l'OMS (18).

Ces textes sont fondamentalement appliqués à travers le monde et ont généralement fait suite à des crises majeures ou à des événements qui ont à un moment donné de l'histoire ont porté atteinte à l'intégrité de l'être humain. La mise en place de ces textes de loi par *l'assemblée générale des nations unies (193 EM)* a permis d'harmoniser les pratiques de recherche, mais aussi et surtout d'imposer un cadre réglementaire et éthique commun à tous les pays en matière d'expérimentation humaine (19).

a) Les États-Unis et le Japon

Les États-Unis, le Japon et l'UE forment les 3 régions ICH et sont en relation étroite pour coordonner leurs procédures de recherche lors de conférences internationales mises en place dans une optique d'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques et de cohésion des procédés réglementaires pour leurs pays et d'autres pays membres observateurs.

Les États-Unis

Le premier pays à avoir facilité la mise sur le marché des médicaments orphelins est les États-Unis avec l'**Orphan Drug Act (ODA)**, datant du **4 janvier 1983**. Il s'agit d'une loi qui est passée à cette époque pour encourager le développement de médicaments orphelins et qui détermine la réglementation en matière de médicaments orphelins aux États-Unis.

Orphan Drug Act de 1983 :

L'Orphan Drug Act donne une définition aux médicaments orphelins en se basant sur la prévalence des maladies rares qui sont traitées par ces médicaments. La notion de médicaments orphelins revêt une autre dimension aux États-Unis car elle englobe aussi les dispositifs médicaux et les produits diététiques utilisés dans le cadre d'un régime.

Un bureau des médicaments orphelins a été créé au sein de la **FDA (Food and Drug Administration)**. Il s'agit de l'**OOPD (Office of Orphan Products Development)**. L'objectif de l'OOPD est d'évaluer les demandes de désignation au statut orphelin et donner une décision définitive, ainsi que de permettre aux patients atteints de maladies rares de pouvoir disposer de traitements sûrs et efficaces pour traiter leur maladie dans les meilleures dispositions.

Le statut « **orphelin** » accordé à ces médicaments donne aux promoteurs l'accès à des mesures incitatives pour faciliter le développement de leurs produits à tous les stades de

développement. Ces mesures incitatives comprennent entre autres des crédits d'impôts sur la recherche clinique, une assistance technique à la réalisation du dossier d'enregistrement et une exclusivité commerciale de 7 ans garantie après la date d'obtention de l'AMM.

Il y a eu l'apport de plusieurs amendements à l'ODA pour préciser la définition du médicament orphelin. Ceux-ci ont vu le jour respectivement en **1984, 1985, 1988, 1990** et **1992**.

L'amendement de **1984** donne le seuil de prévalence qui permet de considérer une maladie comme étant rare aux États-Unis ; **la maladie doit affecter moins de 200 000 individus** sur le territoire ou plus de 200 000 individus mais seulement si la recherche ne permet pas d'amortir les coûts de développement et de distribution au niveau national. Le **seuil de prévalence** est fixé à **7,5 cas sur 10 000**.

L'amendement de **1985** et de **1990** étend la définition des médicaments orphelins aux matériels biologiques, aux dispositifs médicaux, aux produits nutritionnels médicaux et d'autres produits encore qui ne sont pas des médicaments.

L'amendement de **1988** spécifie que le fabricant doit solliciter le statut de médicament orphelin avant toute demande d'AMM. Le produit en question ne peut pas avoir fait l'objet précédemment d'une demande de nouveau médicament (**New Drug Application – NDA**) ou de licence de produit (**Product Licence Application**) pour la pathologie traitée par ce produit.

L'amendement de **1992** dit que le demandeur doit être capable de prouver la supériorité clinique de son médicament si celui-ci est identique en apparence à un produit déjà mis sur le marché. Le demandeur doit également démontrer l'efficacité de son médicament en termes de prévention, de diagnostic, ou de traitement de la maladie rare concernée. Cet amendement énonce également la **possibilité d'une exclusivité commerciale de 7 ans post-AMM** pour les médicaments entrant dans cette catégorie.

L'obtention du statut « orphelin » nécessite le dépôt d'un dossier d'application à l'**OOPD**. Ce dossier doit comprendre :

- Les **éléments administratifs** courants (nom et adresse du promoteur et du fabricant, nom commercial et dénomination commune internationale du médicament etc...),

- Un **descriptif de la maladie**
- L'**autorisation du promoteur de publier des informations sur le médicament**. Celle-ci est donnée à la FDA
- Une **description du médicament**
- L'**estimation des coûts de développement et de diffusion** du produit, ainsi qu'une prévision des ventes.

Aux États-Unis, **les mesures incitatives** pour encourager le développement et la commercialisation d'un nouveau médicament orphelin sont les suivantes :

- Un **crédit d'impôt** pouvant aller jusqu'à 50% des sommes nécessaires pour les essais cliniques sur les médicaments orphelins
- Une **exclusivité commerciale de 7 ans** à partir de la date d'autorisation de mise sur le marché
- Des **recommandations écrites de la FDA** pour le contenu du dossier d'enregistrement
- Une **procédure d'enregistrement accélérée** pour l'évaluation des dossiers d'enregistrement par la FDA
- La mise à disposition de médicaments orphelins avant leur mise sur le marché dans le cadre d'un **usage compassionnel** et pour des situations particulières (20).

Le Japon

Le Japon a quant à lui mis en place un **Orphan Drug Act** le 1^{er} octobre **1993**, bien après les États-Unis et suite à la révision de la loi pharmaceutique dans le but de promouvoir la recherche sur les maladies rares.

Le statut de médicament orphelin est accordé si la maladie pour laquelle la demande est faite est une maladie incurable et si le nombre de patients atteints sur le territoire japonais ne dépasse pas 50 000 personnes. On en arrive donc à un seuil de **4 cas sur 10 000** pour la population japonaise. Malgré les avantages apportés aux médicaments possédant le statut « orphelin » au Japon, les structures de recherche, les universités et les industries sont moins actives au Japon qu'aux États-Unis ou qu'en Europe.

Le demandeur du statut orphelin pour son médicament doit fournir un dossier contenant les informations suivantes :

- La taille estimée de la **population cible**,

- Le **protocole** de développement et les **résultats des études précliniques et de début d'études cliniques**,
- Les **informations** concernant les **traitements déjà présents sur le marché** pour la pathologie d'intérêt,
- Un **résumé des caractéristiques du produit**.

Le statut de médicament orphelin est accordé après obtention d'un avis favorable par la **PDMA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)** et le **PAFSC (Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council)** après la réception du dossier complet. Ce statut peut être retiré après avoir été accordé au Japon si les conditions de désignation au statut orphelin ne sont plus remplies, tout comme dans l'Union Européenne. Pour ce qui est des États-Unis, la désignation au statut orphelin pour un médicament est définitive.

Les mesures incitatives au Japon sont d'ordre **administratif** et **financier** et permettent d'améliorer la recherche et le développement des médicaments orphelins, y compris la notion de propriété intellectuelle et industrielle.

Les **mesures administratives** consistent en une **procédure d'autorisation de mise sur le marché accélérée** avec une priorité d'examen pour les demandes concernant les médicaments indiqués dans le traitement de maladies rares. L'**OPRS (Organisation for Pharmaceutical Safety and Research)** procure des conseils aux industriels pour la rédaction des protocoles et des dossiers d'enregistrement. La **durée de validité** de l'AMM **est étendue à 10 ans pour les médicaments orphelins**, contre 4 à 6 ans pour un médicament d'usage classique.

Les **mesures financières** comprennent la mise à disposition de fonds gouvernementaux pour soutenir la recherche sur les maladies rares au Japon, en couvrant une partie des dépenses qu'elle occasionne. Les autorités japonaises ont mis en place le **remboursement de 50% des coûts engagés** pour le développement de médicaments orphelins. Le MHLW accorde une **exonération fiscale de 6%** pour les dépenses de recherche et développement et une **limitation des taxes sur les sociétés de 10%** (21).

Lorsque l'on souhaite obtenir une AMM pour un médicament au Japon, il faut en faire la demande à la PMDA après avoir obtenu la désignation du médicament au statut orphelin. L'initiateur soumet un dossier d'application à la PMDA qui va en faire l'évaluation. Ce dossier est ensuite transmis au ministère du travail et de la santé (**MHLW – Minister of Health, Labour and Welfare**) qui sera chargé de la décision d'octroyer ou non une autorisation de mise sur le marché au demandeur pour sa spécialité.

	Europe	États-Unis	Japon
Texte de lois	Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil (1999) et règlement d'application (CE) n°847/2000.	Orphan Drug Act de 1983	Orphan Drug Act de 1993
Critères d'éligibilité au statut orphelin	- Médicaments et produits biologiques à usage humain - Prévalence : 5/10000 - Bénéfices insuffisants pour justifier l'investissement - Pathologie entraînant une menace pour la vie ou à caractère chronique (sans diagnostic, ni traitement)	- Médicaments et produits biologiques à usage humain, dispositifs médicaux, produits de diététique ou de régime - Prévalence : 7,5/10000 - Ventes des 7 premières années insuffisantes	- Médicaments et produits biologiques à usage humain - Prévalence : 4/10000 - La maladie doit être incurable - Le plan de développement doit être réaliste.
Procédure de désignation	COMP/EMA (avis), Commission européenne (décision finale)	FDA → OOPD (évaluation et décision)	PMDA (avis), PAFSC (avis), MHLW (décision finale)
Assistance à la rédaction du protocole	Oui	Oui (payante)	Oui
Incitations financières	- Subventions pour la recherche et crédit d'impôt selon le pays concerné - Programmes européens et nationaux de subvention pour la R&D - Exonération partielle des redevances	- Subventions pour la recherche clinique et préclinique - Crédit d'impôt sur la recherche, jusqu'à 50% des sommes engagées - Exonération totale des redevances FDA	- Subventions pour la recherche clinique et préclinique - Réductions fiscales de 6% - Réduction des frais de soumission du dossier d'AMM - Prix du MO > 10% du prix d'un médicament usuel
Exclusivité commerciale	10 ans (peut être ramené à 6 ans dans les pays de l'UE)	7 ans	10 ans (contre 4 ou 6 ans pour un médicament usuel)
Procédure accélérée (AMM)	Oui	Oui	Oui

Tableau 4. - Différences réglementaires entre l'Europe, les États-Unis et le Japon

b) Les pays en voie de développement et les pays émergents

➤ Les pays en voie de développement (PED)

Dans les PED, les difficultés sont rencontrées à plusieurs échelles et pas seulement au niveau des politiques de soins. Il y a également des problèmes de formation des professionnels de la santé et de construction d'infrastructures de soins pour prendre en charge les patients. Les PED sont souvent confrontés à des **maladies tropicales** et des **infections rares** qui s'inscrivent également dans la définition de maladies rares. Les gouvernements en place commencent à réfléchir à une harmonisation à l'échelle internationale et à des actions communes pour lutter contre la pauvreté et améliorer l'accès à des soins et à des thérapies innovantes pour toutes les populations à travers le monde.

Le **développement de vaccins** pour le traitement des infections rares dans les pays du tiers-monde engendre des dépenses conséquentes qu'il est difficile de couvrir avec les ventes réalisées par la commercialisation de ceux-ci. De ce fait, l'industrie pharmaceutique est très hésitante quant à la mise en place d'essais cliniques pour cette catégorie de vaccins qui sont dès lors considérés comme des « **vaccins orphelins** ».

La réticence de l'industrie pharmaceutique à développer ces vaccins provient de plusieurs facteurs :

- Le **coût** de développement
- La **complexité réglementaire et le contexte législatif** des médicaments
- Le **désir** des infrastructures et des laboratoires pharmaceutiques **d'homogénéiser leur portefeuille de spécialités**.

Le prix d'un vaccin dans les pays pauvres est inversement proportionnel au nombre de doses de vaccins produites, donc si le nombre de doses de vaccins produites diminue, on observera une augmentation du coût par dose de vaccin. Cette constatation a conduit l'OMS à mettre en place une **politique d'harmonisation des prix des vaccins entre les pays pauvres et les pays riches** pour faciliter l'accès aux vaccins concernés. Parmi les maladies visées, on compte le paludisme qui est une infection tropicale très répandue et pour laquelle il n'existe qu'un nombre limité de traitements.

Afin de **faire face à l'urgence sanitaire dans les pays pauvres**, des lois commerciales ont été établies en vue de poser un cadre réglementaire dans la lutte contre les infections et les maladies rares.

L'OMS et l'OMC ont mis en place un **séminaire à Hosbjo** du 8 au 11 avril 2001 (22) pour discuter de « **la tarification et du financement des médicaments essentiels** », l'objectif étant de faciliter l'accès aux médicaments dans les pays pauvres en rendant leurs prix plus abordables. Les conditions pour y parvenir sont :

- Une tarification différentielle entre les pays pauvres et les pays riches, qui n'affectera pas les mesures d'établissement des prix de référence des spécialités dans les pays riches,
- Le développement de génériques,
- La mise en place d'un financement externe pour la prévention, l'éducation et la prise en charge des malades (21).

En **juin 2001**, le groupe des états d'Afrique a sollicité le conseil des **ADPIC** de l'OMC pour qu'ils se penchent sur la question de l'accès aux médicaments dans les pays pauvres. Après deux années de négociation, les membres de l'OMC ont décidé d'autoriser leurs pays à modifier leur réglementation pour être en mesure d'importer des médicaments génériques moins chers et fabriqués par le biais de « **licences obligatoires** » (23).

Celles-ci autorisent le développement de médicaments sous brevet destinés à être importés dans les **PED** si la production de ces médicaments n'est pas réalisée sur le territoire avec, en contrepartie, le **paiement de royalties à la société qui possède le brevet pour la molécule**. Une initiative qui constitue un avantage considérable pour la prise en charge des malades rares dans ces pays.

➤ **Les pays émergents**

On parle de pays « émergents » pour désigner les pays qui sont en processus de développement et qui ont en partie déjà rattrapé les pays développés tels qu'on les connaît aujourd'hui. L'économiste néerlandais **Antoine Van Agtmael** a été le premier à employer cette expression en 1981 pour désigner ces pays. Parmi les pays émergents, on retrouve les **BRICS** (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) qui, ensemble, représentent près de **50% de la richesse créée** dans le monde et les 2/3 de sa population. À ces pays peuvent également s'ajouter le Mexique, la Turquie, l'Indonésie, le Singapour et bien d'autres pays encore qui sont également des pays à « fort potentiel » économique.

Les **mesures réglementaires** concernant les médicaments orphelins ont surtout été prises au niveau des pays industrialisés, **les pays ayant un niveau de vie faible** voire en dessous

du seuil de pauvreté auront **tendance à importer des médicaments** produits par des laboratoires issus de pays développés.

Parmi les pays émergents récemment industrialisés, on compte à l'heure actuelle, le Singapour qui fait partie des pays ayant également mis en place une réglementation pour l'importation des médicaments orphelins dans le but de traiter les habitants atteints de maladies rares sur leur territoire.

3) Les plans nationaux pour les maladies rares

En France :

La France est le premier pays européen à avoir élaboré et mis en place un plan national pour les maladies rares, avec l'élaboration du **1^{er} Plan National Maladies Rares (2005-2008)** qui était une initiative de santé publique majeure avec pour but principal d'améliorer la prise en charge des malades.

Le lancement de ce 1^{er} plan a permis la création de centres de référence maladies rares (**CRMR**) répartis sur le territoire. Ces centres de référence sont chacun destinés à faciliter le diagnostic pour un groupe de maladies donné. Il existe à l'heure actuelle près de **400 centres de référence** pour le diagnostic et la prise en charge des maladies rares.

En 1995, la ministre **Simone Veil** avait créé la mission des médicaments orphelins, puis en 2003 le ministre Jean-François Mattei a annoncé dans le cadre de la loi de santé publique, la création du **1^{er} PNMR** (24).

Le **1^{er} plan national maladies rares (2005-2008)** est un plan s'organisant autour de **10 axes stratégiques** qui sont les suivants :

- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares ;
- Reconnaître la spécificité des maladies rares ;
- Développer l'information pour les malades, les professionnels de la santé et le grand public concernant les maladies rares ;
- Former les professionnels à mieux les identifier ;
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ;
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades ;
- Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins ;

- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades ;
- Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements ;
- Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

La parution du **2^{ème} Plan national Maladies Rares (2011-2014)** a eu lieu en **2011**. Ce 2^{ème} plan s'inscrit dans la continuité du 1^{er} PNMR avec cette fois-ci une articulation autour de 3 axes principaux.

L'ambition de ce 2^{ème} PNMR est de renforcer et améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche clinique sur les maladies rares et amplifier les coopérations européennes et internationales en passant notamment par l'amélioration de la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux et par l'amélioration de l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen ainsi qu'à des soins de qualité accompagnés d'une prise en charge optimale pour tous les malades rares.

Les différents axes qui constituent ce 2^{ème} plan sont pour la plupart issus des recommandations de l'évaluation faite par le **Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)**, avec la participation des associations de patients et d'autres acteurs spécialisés dans la recherche sur les maladies rares. En janvier **2015**, le ministère chargé de la santé a annoncé la prolongation du 2^{ème} PNMR jusqu'en 2016. Par conséquent le **PNMR (2011-2014)** est devenu le **PNMR (2011-2016)**. L'extension de ce plan a servi à poursuivre les objectifs précédents avec quelques nouveautés comme le renouvellement de la labellisation des centres de compétence et de référence et une augmentation du pouvoir des filières de santé maladies rares.

La **DGOS** assure le suivi de ce projet en collaboration avec le ministère chargé de la recherche. Le **COSPRO** dirigé par le ministère de la santé a quant à lui, veillé à la bonne exécution du 2^{ème} PNMR. La réalisation de ce 2^{ème} plan est le fruit de la collaboration de tous ces acteurs.

Le 3^{ème} Plan National Maladie Rares (2018-2022) a été lancé en France le 4 juillet 2018 lors des 2^{èmes} rencontres des maladies rares à l'initiative de la ministre des solidarités et

de la santé **Agnès Buzyn**, codirigé par son époux **Yves Levy** et le ministre de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation, **Frédérique Vidal**.

Il était attendu depuis trois ans et vient s'inscrire dans la continuité du 1^{er} et du 2^{ème} PNMR en consolidant les acquis de ces derniers. Ce 3^{ème} plan a été mis en œuvre pour la **période 2018-2022** et est surtout axé sur le partage des connaissances sur les maladies rares, le dépistage précoce et un accès facilité aux traitements disponibles sur le marché (25).

Il est décliné en 11 axes :

- **Axe 1** : Réduire l'errance et l'impasse diagnostique ;
- **Axe 2** : Faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénataux et préimplantatoires pour permettre des diagnostics plus précoces ;
- **Axe 3** : Partager les données pour favoriser le diagnostic et le développement de nouveaux traitements ;
- **Axe 4** : Promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares ;
- **Axe 5** : Impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares ;
- **Axe 6** : Favoriser l'émergence et l'accès à l'innovation ;
- **Axe 7** : Améliorer le parcours de soin ;
- **Axe 8** : Faciliter l'inclusion des personnes atteintes de maladies rares et de leurs aidants ;
- **Axe 9** : Former les professionnels de la santé à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares ;
- **Axe 10** : Renforcer le rôle des FSMR dans les enjeux du soin et de la recherche ;
- **Axe 11** : Préciser le positionnement et les missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares (26).

Le budget de lancement du 3^{ème} PNMR est de plus de **777 millions d'euros** pour la période 2018-2022, une somme qui permettra de mener à bien et durablement toutes les actions associées à cette nouvelle initiative.

Au Luxembourg :

Le Luxembourg a développé son plan pour les maladies rares en se basant sur les préconisations du programme gouvernemental 2013 et sur les directives du conseil de l'UE qui a eu lieu en 2009. Le **plan national Maladies Rares 2018-2022** mis en place par le

Luxembourg partage plusieurs similarités avec le 3^{ème} PNMR (2018-2022) qui a été lancé en France le 4 juillet 2018.

L'objectif de ce plan est de permettre aux patients atteints de maladies rares de bénéficier d'un diagnostic précoce de leur maladie, une notion qui rejoint une de celles qui ont été évoquées précédemment dans le cadre des PNMR français. On y retrouve également une notion d'adaptation de la prise en charge par les organismes payeurs et d'amélioration de la qualité de vie des patients pour qu'ils puissent mener une vie plus ou moins normale selon leur pathologie.

En Belgique :

En **février 2009**, la chambre des représentants a décidé à l'unanimité de mettre en œuvre un plan d'action pour les maladies rares et les médicaments orphelins. L'élaboration de ce plan a nécessité plusieurs étapes avant que le projet ne puisse aboutir et être présenté officiellement au grand public.

Le fonds pour les maladies rares et les médicaments orphelins (Fondation Roi Baudouin) a publié un rapport en 2011 à la demande de la ministre des Affaires sociales et de la santé. Ce rapport contient les préconisations pour la rédaction d'un plan belge pour les maladies rares.

C'est en **février 2014** que la Belgique a lancé le premier « **plan belge pour les maladies rares** » dans l'optique de suivre l'action collective européenne dans la lutte contre les maladies rares et les problèmes qui y sont liés. Le projet a été présenté par la ministre de la santé et des affaires sociales Laurette Onkelinx qui occupait ce poste à cette période (27).

Le plan belge pour les maladies rares est un document qui met en évidence 4 domaines :

- **Domaine 1 : Diagnostic et information au patient**
- **Domaine 2 : Optimisation des soins**
- **Domaine 3 : Connaissances et information**
- **Domaine 4 : Gouvernance et durabilité**

Ces domaines réunissent un total de 20 actions et les objectifs qui y sont développés sont en relation étroite avec les points retrouvés dans d'autres plans maladies rares au niveau européen.

2^{ème} PARTIE - ÉTAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE EN EUROPE

A. Évolution de la recherche clinique sur les maladies rares

1) Chronologie évolutive de la recherche sur les 30 dernières années

Dans les années 60 les maladies rares étaient reléguées au second plan à cause du peu d'intérêt qu'elles suscitaient aux industriels, du manque de moyens et de technologies nécessaire et suffisante à l'identification du génome humain. Cependant depuis 1980, la France a commencé à réellement s'intéresser aux maladies rares et l'essor des *nouvelles technologies de séquençage de génome* qui a eu lieu à partir de **1990** redirige l'attention des professionnels de la santé vers les maladies rares, car celles-ci sont la plupart du temps liées à la transmission d'un gène pathologique.

La mise en place d'un programme d'identification de gènes mutés, la localisation de ces gènes sur les chromosomes et l'association de ces anomalies à des symptômes a permis de faire des avancées majeures en terme de diagnostic et de prise en charge des maladies rares (28).

L'intérêt scientifique pour ces maladies grandi exponentiellement au fur et à mesure des progrès qui ont eu lieu depuis une trentaine d'années.

L'émergence d'internet et des technologies de communication a permis la création du site **Orphanet** en **1997** et la possibilité pour le public et les professionnels de la santé de pouvoir obtenir des informations sur les maladies rares et les essais cliniques en cours.

Durant les années **2000** avec le développement *des technologies de clonage* on a pu mettre en évidence des gènes, des mécanismes biologiques qui n'étaient pas encore connus et qui ont stimulés notre compréhension des maladies rares. Cela s'explique par la capacité de pouvoir reproduire un gène à l'infini dans le but de l'étudier dans sa globalité.

En janvier **2000** il y a eu la mise en place d'un règlement européen sur les médicaments orphelins (**le règlement CE 141/2000**), ce règlement a apporté plusieurs améliorations au niveau de la recherche clinique sur les maladies rares :

- Les *Incitations à la recherche* et au développement de médicaments orphelins mais aussi à leur commercialisation qui ont été mise en évidence dans le règlement sur les

médicaments orphelins ont eu un impact positif sur la volonté des industriels à développer des médicaments curatifs pour les maladies rares,

- Les **médicaments orphelins** obtenant une **AMM avec des indications multiples** peuvent être **utilisés pour traiter des maladies rares et parfois très rares**. Les traitements potentiels ont augmenté pour soigner ces pathologies ainsi que la connaissance des causes et les mesures préventives,
- L'**innovation** a été **favorisée** avec le développement des **thérapies innovantes** représentant actuellement **7% des médicaments désignés**, avec **30% des médicaments orphelins** considérés comme étant des médicaments de **thérapies innovantes** (MTI),

Depuis la mise en place de ce règlement européen sur les médicaments orphelins, on a constaté qu'entre **2000 et 2008** les investissements de R&D avaient triplés. Elles sont passées de 158 millions d'Euros à 490 millions d'Euros, ce qui montre une volonté des industriels à lancer des projets de recherche pour le traitement des maladies rares (29).

En **2001** dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique il y a eu la mise en place d'un financement pour la recherche clinique et les essais thérapeutiques dans le domaine des maladies rares.

En **2002** l'ANSM (anciennement Afssaps) a décidé de mettre à disposition la liste des essais cliniques en cours pour développer des médicaments orphelins (30). Les entreprises du médicament (LEEM) décident de créer un groupe Maladies Rares pour améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients (31).

En **avril 2002** le GIS- institut des maladies rares a été créé par les pouvoirs publics avec la participation des associations de malades et des organismes de recherche, l'objectif de cet institut est de permettre le développement et la coordination des processus de recherche sur les maladies rares (32).

Entre **2001 et 2003** les maladies rares constituent un enjeu prioritaire de santé publique et surtout au niveau des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC).

Les maladies rares sont considérées comme étant l'une des 5 priorités de la loi relative à la politique de santé publique du **9 août 2004**, ce qui a permis la mise en œuvre du 1^{er} plan national maladies rares en **2005**, pour la période **2005-2008**.

Entre **2000 et 2005**, il y a eu une nette **amélioration des processus de recherche et de développement** des médicaments orphelins grâce à la mise en place des différentes mesures incitatives au niveau européen.

Le bilan évolutif sur cette période en termes de **réduction des charges** pour les structures de recherche et d'**assistance à la rédaction des protocoles d'étude** se traduit par les diagrammes suivants :

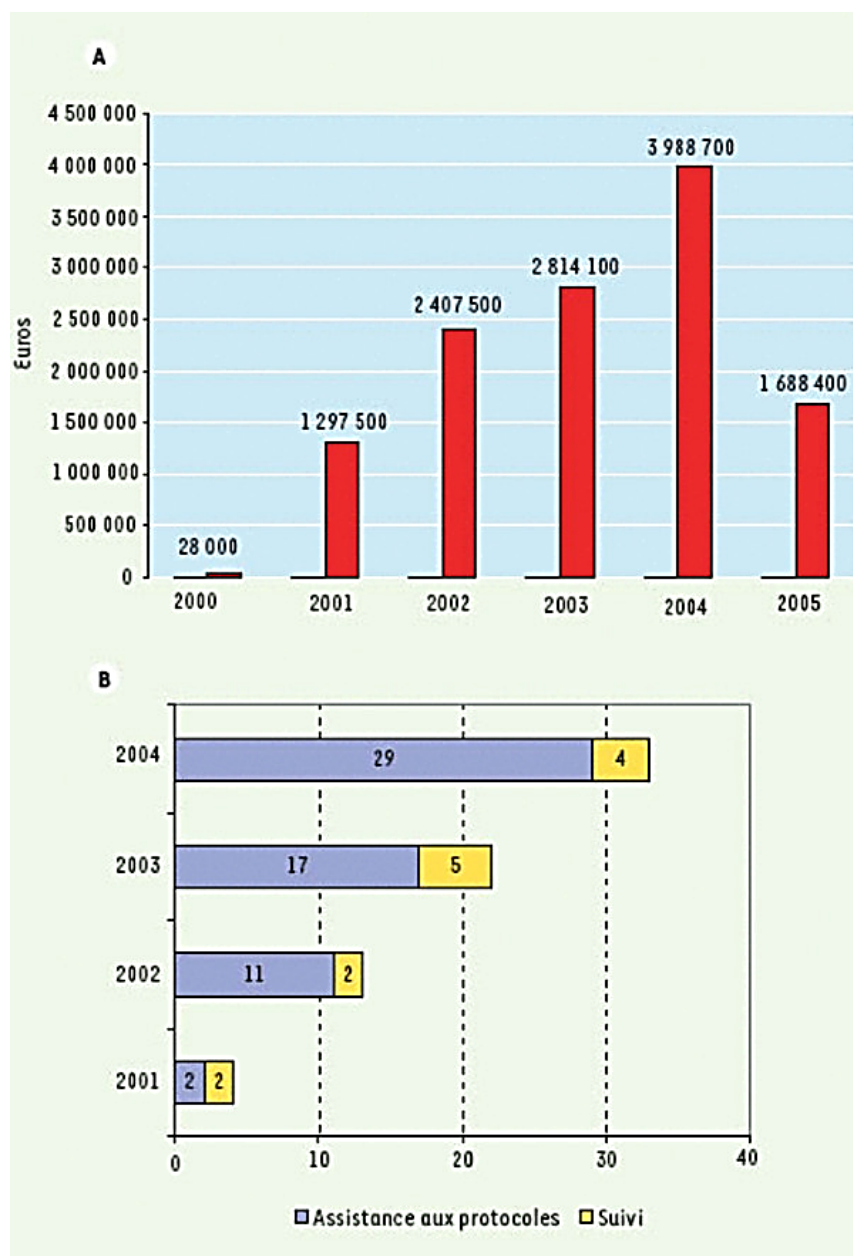


Fig. 2 – Contribution financière de l'Union Européenne (33)

A. Distribution par année des réductions de charges. **B.** Nombre de procédures d'assistance aux protocoles engagées par année

L'UE a investi environ 12 millions d'euro entre 2000 et 2005 après l'entrée en vigueur de la nouvelle législation sur les médicaments orphelins. La moitié de cette somme a été consacrée à l'assistance aux protocoles avec 80 procédures ayant été engagées.

En **2006** dans le but d'aider les laboratoires pharmaceutiques et les structures de recherche dans le développement de médicaments orphelins, il y a eu un investissement de 6,7 millions d'euros pour financer les réductions de redevances des médicaments orphelins. Cette contribution financière provient principalement de l'UE.

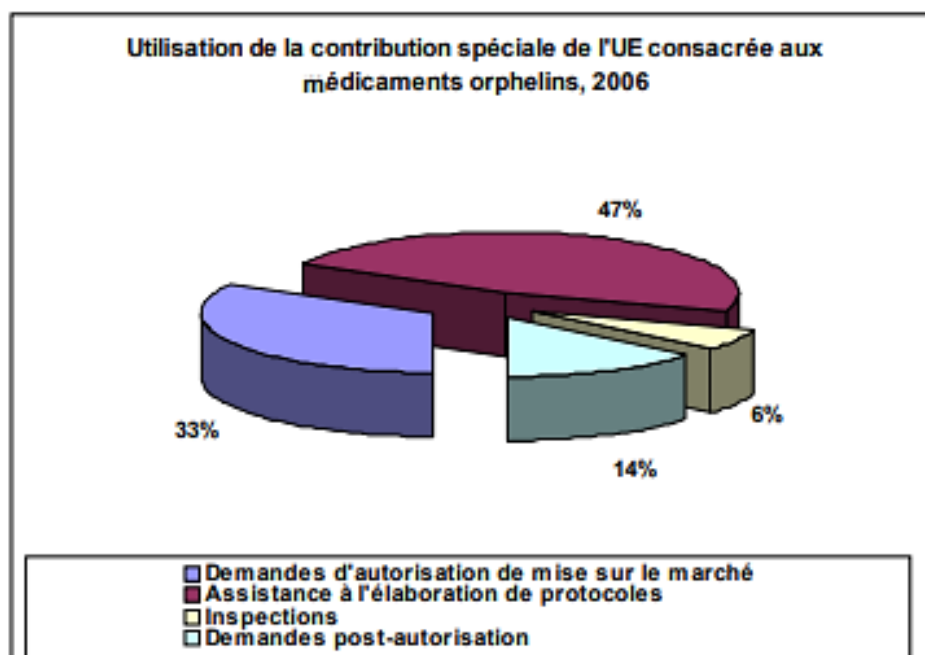


Fig. 3 - Utilisation de la contribution de l'UE pour les médicaments orphelins en 2006 (33)

Cette contribution spécifique s'explique par le nombre croissant de demandes de réduction pour les redevances aux autorités qui ont été reçues. La prochaine étape consistera à se concentrer sur l'assistance à la rédaction de protocoles de recherche (34).

En **2009** il y a eu la publication d'une recommandation **2009/C 151/02** à l'initiative du **Conseil de l'Union Européenne**. Cette publication porte sur le fait de mener une action au sein de l'union européenne pour améliorer la mise à disposition des médicaments orphelins pour les patients. Il a donc été recommandé à chaque pays membre de l'UE d'élaborer un plan pour les maladies rares avant 2013, avec 4 domaines spécifiques à traiter : le **diagnostic**, l'**optimisation des soins**, l'**information du public et des professionnels de la santé** et la **durabilité des actions mises en place** pour améliorer le traitement des malades (35).

Certains pays européens ont mis en place des plans nationaux maladies rares, mais la plupart d'entre eux n'en ont pas encore développé un à l'heure actuelle.

Durant le premier trimestre de **2010**, l'**EMA** et la **FDA** ont décidé de publier un **rapport annuel commun pour la désignation de médicaments au statut orphelin**. L'**EMA** a également souhaité organiser un séminaire pour étudier les avancées qui ont découlées de la mise en place d'une législation sur les médicaments orphelins.

En **avril 2011** la Commission Européenne crée l'**IRDiRC** pour favoriser la recherche de thérapies innovantes et le développement de nouveaux médicaments pour les maladies rares. L'objectif était que 200 nouvelles thérapies soient mises sur le marché d'ici 2020. Pour le moment ce quota n'a pas encore été atteint. La mise en place du 2^{ème} plan national maladies rares pour la période **2011-2014** a également été une initiative marquante en termes de prise en charge des maladies rares.

Au cours de l'année **2012** la commission Européenne a désigné son **1000^{ème} médicament orphelin**, ce qui confirme l'efficacité des mesures incitatives qui ont mises en place dans la législation de 1999 sur les médicaments orphelins (36).

En **2013** lors de la 150^{ème} réunion du COMP on constate qu'il y a eu plus de **1200 désignation de médicaments orphelins** en termes d'assistance au protocole, d'études cliniques en pédiatrie et de développement clinique en vue d'une AMM (37). On enregistre une **augmentation du nombre de médicaments orphelins avec 200 nouvelles thérapies** depuis 2012.

En **2015** il y a eu la création de 23 filières de santé maladies rares (FSMR) qui travaillent activement dans la formation des professionnels de la santé, l'amélioration de la prise en charge des patients et l'innovation en matière de traitements pour ces maladies. Pour l'année **2016**, on note une augmentation de 46% de nouveaux médicaments orphelins (38). Cette évolution montre un avancement dans le traitement de certaines maladies rares et permet d'être plus optimiste pour la recherche et le développement de nouveaux traitements innovants.

En **2017** environ 26 nouveaux médicaments considérés comme étant particulièrement innovants ont pu être admise au remboursement en 2^e et parmi ces médicaments, on constate que les médicaments de classe 1 et les médicaments orphelins ont prouvés leur

valeur avec de réels bénéfices cliniques. Les huit demandes de remboursement soumises pour des médicaments orphelins ont été acceptées pour un remboursement (39).

Le **4 juillet 2018** il y a eu l'annonce du 3^{ème} plan national maladies rares par le ministère des solidarités et de la santé et la ministre de la recherche. Il s'agit cette fois ci d'un plan organisé autour de 5 ambitions et 11 axes (40). L'objectif de ce plan reste inchangé par rapport aux précédents, on retrouve toujours le fait de vouloir structurer les actions menées dans la lutte contre les maladies rares et un accès aux soins préventifs et curatif pour les malades.

2) Améliorations constatées en recherche sur les maladies rares

a) Rapports d'évaluation des plans nationaux maladies rares

Les mesures prises par les autorités compétentes depuis la mise en place d'une nouvelle réglementation en faveur des médicaments orphelins et de plans au niveau national pour lutter contre les maladies rares ont entraîné des changements et des améliorations considérables en termes de recherche clinique dans ce domaine.

Le fait que les instances de santé publique et les chercheurs se soient rendu compte de l'urgence qu'il y avait de se pencher sur la question des maladies a influencé les changements qui sont opérés au niveau de la réglementation de la recherche sur les maladies rares. Le bilan de ces mesures est globalement très positif mais laisse la place à d'autres perspectives d'évolution pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

Rapport d'évaluation du 1^{er} plan national maladies rares (2005-2008) : (41)

Le 1^{er} PNMR a permis d'améliorer certains aspects de la recherche sur les maladies rares. Le budget pour ce premier plan était le plus faible et certaines actions ont pu aboutir à des résultats concluants tandis que d'autres n'ont pas permis d'obtenir les résultats attendus. Les **constatations** qui en ont découlé sont :

- La création de **131 centres de références** et de plus de **500 centres de compétence** ;
- La mise en place d'une **aide pour les laboratoires** dans la réalisation d'interventions ou d'actions biologiques complexes ;

- La création par les centres de référence de **20 protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** avec une potentielle aide méthodologique de la HAS ;
- L'amélioration de l'information des patients et des professionnels de la santé avec la création de la plateforme **Orphanet** qui est la transposition d'une base de données sur les maladies rares en un site portail accessible à tous, y compris aux personnes ayant un déficit visuel ;
- Le financement de **100 projets de recherche avec un budget de 26 millions d'euros** ;
- Le lancement de travaux au niveau européen → le ministère de la santé a décidé de faire des MR une priorité. Progression de 2 dossiers : les réseaux européens de référence et l'élaboration des recommandations européennes.

L'objectif de ce plan était d'apporter une ligne directrice pour toute l'Europe dans la prise en charge des malades et la résolution des problèmes qui en découlent. Les résultats obtenus montrent déjà une évolution dans ce sens et ont ouvert la voie à l'élaboration d'un 2^{ème} PNMR.

Rapport d'évaluation du 2^{ème} plan national maladies rares (2011-2014) étendu jusqu'en 2016 : (42)

Le **haut conseil de la santé publique** a publié un ***rapport d'évaluation du 2^{ème} plan national maladies rares*** pour la **période 2011-2016** concernant les avancées qui ont été effectuées dans le domaine des maladies rares.

De nombreux constats d'amélioration ont été fait par le biais de cette évaluation, notamment au niveau de la mise en place des activités de recherche avec des financements publics spécifiques et de financements émis par les associations de patients qui se mobilisent pour faire avancer la recherche dans leurs maladies.

Lors de l'évaluation du 2^{ème} PNMR par le **HCSP**, les **améliorations constatées** ont été les suivantes :

- La **création de 23 filières de santé maladie rares** en 2014, financées par le fonds d'intervention régional attribué aux ARS pour un montant de **15,6 millions d'euros** ;
- Le passage progressif du dépistage néonatal d'un **mode associatif** à une **intégration dans les CHU des grandes régions** dans le cadre d'une politique nationale de service public,

- L'organisation de l'offre de soin en filières a permis de faciliter la cohésion entre le secteur sanitaire et le secteur médico-social.
- **Diminution de l'errance diagnostique** depuis quelques années.

Le délai d'obtention d'un diagnostic effectif est toujours très long, pouvant aller de 1 à 6 ans pour le diagnostic d'une maladie rare.

Chiffres de l'enquête observatoire des maladies rares 2015 :

- Errance diagnostique égale ou supérieure à 6 ans chez 21% des patients ;
- Hospitalisation en urgence pour 41% des patients (retour d'hospitalisation dans de bonnes conditions dans 88% des cas) ;
- 90% des patients estiment que les professionnels de la santé hors hôpital connaissaient mal leur maladie ;

En **décembre 2015**, on constatait que **parmi les 63 PNDS élaborés, seulement 14 avaient été mis en ligne** depuis **2013**. L'objectif des **PNDS** est d'aider les professionnels de la santé en charge de patients atteints de maladies rares dans leur prise en charge diagnostique et thérapeutique pour qu'elle puisse être efficace et se dérouler dans les meilleures conditions. Les **PNDS** ont donc été mis en place pour expliquer aux soignants le processus de prise en charge de diverses maladies rares.

De nouveaux **PNDS** sont régulièrement élaborés depuis 2015 par les CRMR et actuellement on compte **124 PNDS** publiés sur le site de la **HAS**. Le dernier PNDS à avoir été publié date du 31 mai 2019 et a été publié sur le site de la HAS le **17 juin 2019**. Ce dernier porte sur **l'épilepsie myoclonique du nourrisson**, une maladie rare qui se caractérise par des crises d'épilepsie myocloniques (0,2% des épilepsies diagnostiquées) qui débutent entre l'âge de 6 mois et 2 ans (43).

La plateforme **Orphanet** a connu un développement considérable surtout au niveau international. Orphanet a gagné en visibilité et est devenu une référence en matière d'informations sur les maladies rares et les essais cliniques en cours. L'objectif futur est de mettre le système de codification d'Orphanet en avant pour lui permettre de se développer au niveau international et de mettre en place une plateforme d'information et une base de données unique pour référencer les maladies rares dans un système de nomenclature international.

Lors de l'évaluation du 2^{ème} PNMR, on a constaté qu'**aucune action n'a été menée concernant l'utilisation des plateformes de séquençage uniques qui seraient consacrées aux maladies rares**. Les moyens financiers pour mettre un tel système en place seraient considérables et nécessiteraient un accord entre différentes parties pour assumer cette charge.

Les 2 premiers plans ont permis d'effectuer des avancées considérables dans la prise en charge des patients, avec une diminution de l'errance diagnostique grâce à l'information et le développement de plateformes d'appels telles que Maladies Rares Infos Services. Il reste encore des efforts considérables à faire en termes de délai et de pratique diagnostique et les PNMR seuls ne permettent pas d'obtenir des informations précises au sujet du diagnostic des maladies rares.

En **2016**, l'objectif primordial était d'identifier les PNDs d'élaboration prioritaire et de répondre aux appels d'offres de financement des essais cliniques dans le domaine des maladies rares. L'ANSM est en droit de s'appuyer sur les PNDs déjà élaborés et publiés pour prendre des décisions concernant la production des RTU depuis le **décret n°2012-742 du 9 mai 2012**.

Les autorités et les acteurs de santé espèrent voir de nouvelles avancées dans le rapport d'évaluation du 3^{ème} **plan national maladies rares** lorsque sa période d'application sera arrivée à terme en **2022**.

b) Bilan des améliorations apportées par le règlement 141/2000

La recherche clinique sur les maladies rares reste un domaine sensible mais en constante évolution. Depuis la mise en place d'une législation spécifique aux médicaments orphelins, plusieurs améliorations ont été constatées au niveau des investissements en R&D, du nombre de médicaments éligibles et désignés au statut orphelin, de la distribution en Europe de ces médicaments et de la facilitation par les autorités des processus de demande d'AMM et de rédaction des protocoles d'étude. Cela s'explique par la mise en place de nombreuses mesures incitatives pour les laboratoires et les structures de recherche.

La principale amélioration constatée est **l'augmentation des démarches de recherche pour le développement de médicaments orphelins**. Les avantages législatifs et

novateurs que représente actuellement les médicaments orphelins suscite l'intérêt des industriels.

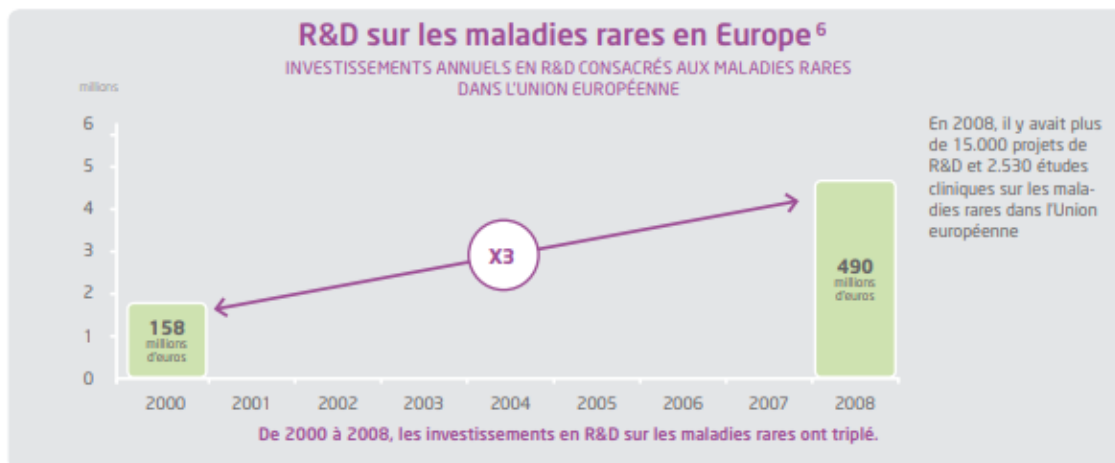


Fig. 4 – Investissements en R&D sur les maladies rares en Europe

Les investissements annuels en R&D ont triplés au niveau des structures de recherche depuis la mise en place de la réglementation sur les médicaments orphelins en 2000. **Les essais cliniques sur les maladies rares se multiplient et augmentent de façon croissante.** Les chercheurs sont engagés dans la lutte contre les maladies rares et motivés à développer de nouveaux traitements.

On observe également une **augmentation croissante du nombre de demande de désignation orpheline** chaque année. En 10 ans plus de 728 médicaments ont été répertoriés et 60 ont reçu une autorisation de mise sur le marché (44).

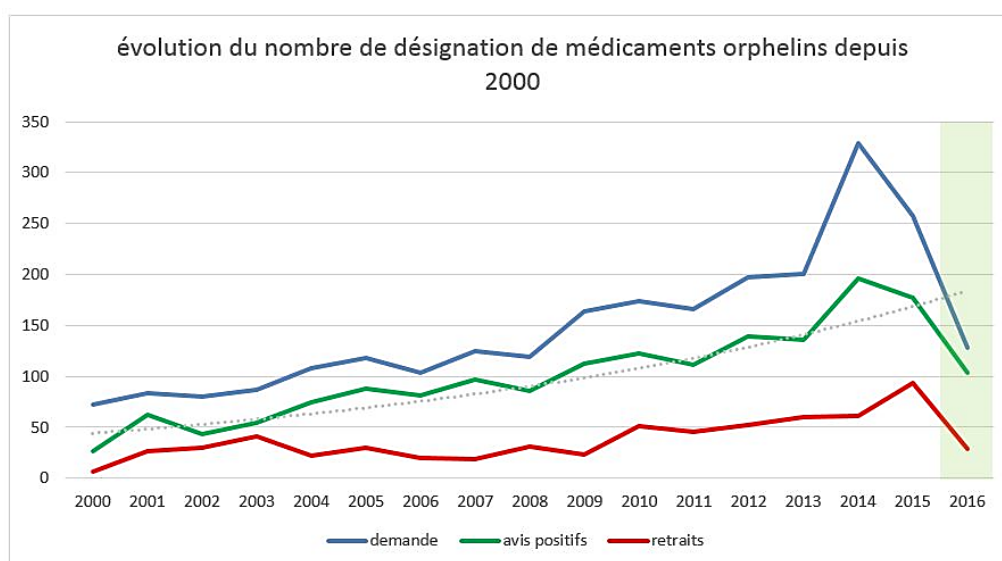


Fig. 5 - Evolution du nombre de désignation de médicaments orphelins depuis 2000 (45)

Dans l'UE **l'enregistrement des médicaments orphelins a augmenté de façon drastique**. Avant la mise en place du règlement (CE) n°141/2000 le nombre de médicaments destinés au traitement des maladies rares était très faible (de 1 à 3), mais une quinzaine d'année plus tard vers la fin de l'année 2014 on en comptait environ 100 (46). Avec la mise en place de la procédure commune de désignation au statut orphelin par la FDA et l'EMA, les industriels bénéficient désormais de contraintes administratives réduites.

Sur les 10 prochaines années, on prévoit qu'en moyenne chaque année une dizaine de médicaments orphelins obtiendra une AMM dans l'UE. La réduction des délais d'approbation des demandes d'AMM ainsi que la mise en place d'une assistance à la rédaction du protocole de recherche a permis **d'améliorer les procédures de développement** et de **diminuer les problèmes d'incertitudes en ce qui concerne l'adéquation de la recherche avec la partie réglementaire**.

Dans le secteur des biotechnologies **les incitations financières** octroyées aux petites et moyennes entreprises ou aux entreprises de plus grande ampleur ont accentué **la motivation des industriels à prendre des risques** et à se lancer dans le **développement de médicaments destinés au traitement des pathologies rares**. On constate également que lorsqu'un laboratoire entreprend de développer une molécule qui cible une maladie rare et donc une petite cible avec un nombre de patients limité, les aides financières obtenues par l'intermédiaire de structures de financement publiques ou privées permettent d'écarter le problème du financement de l'étude et le laboratoire n'a pas ou très peu de concurrence sur le marché.

En **2015** dans le rapport d'activité annuel de la fondation maladies rares, on constate plusieurs améliorations notamment en matière **de sélection et de financement des projets de recherches, d'amélioration du quotidien des personnes malades** et de **formation des professionnels de la santé et de la recherche**.

Sélection et financement des projets de recherche :

La fondation maladies rares a effectué 5 appels à projet avec 2 appels à projets de séquençage haut débit et 3 appels à projets pour la création de modèles animaux, le criblage à haut débit de molécules à potentiel thérapeutique et la recherche translationnelle pour modèles animaux. Un total de 48 projets a été soutenu avec un budget de 1 097 000 Euros dans la recherche de diagnostic et de nouveaux traitements.

Il y a également eu la mise en place d'accords avec 12 plateformes technologiques dans le but d'améliorer l'accès des chercheurs aux nouvelles avancées technologiques pour le bon déroulement de leurs projets.

Amélioration du quotidien des personnes malades :

Un 3^{ème} appel à projet de la fondation maladies rares en sciences humaines et sociales a été fait en **octobre 2014** pour une sélection finale qui a eu lieu en juin 2015. L'objectif de cet appel était d'améliorer les connaissances actuelles sur les situations de handicap liés aux maladies rares chez l'enfant et l'adulte, mais aussi de permettre une meilleure prise en charge et un accompagnement optimal des malades atteints de maladies rares et de leur entourage tout au long de leur vie.

Formation des professionnels de la santé :

La principale action qui a été menée par la fondation maladies rares en termes de formation et d'information des professionnels de la santé a été la création en **novembre 2015** d'un **nouveau diplôme interuniversitaire intitulé « Maladies rares : de la recherche au traitement »**.

On compte 5 universités qui sont partenaires de cette initiative : Université de Strasbourg, Université de Lille 2, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), Université Lyon 1, Aix-Marseille Université.

L'objectif de cette formation est de transmettre des connaissances importantes sur toutes les étapes nécessaires à la recherche sur les maladies rares et au développement de thérapies innovantes.

La fondation maladies rares travaille activement à sa participation aux actions nationales et internationales que ce soit en termes de recherche et développement, de veille informative et d'accompagnement des malades au quotidien (47).

Depuis **2017** la **procédure de remboursement des médicaments** a été **raccourci d'un mois** dans le but de permettre une **mise à disposition facilitée et plus rapide aux thérapies innovantes pour les patients**. Cette évolution s'accompagne d'une augmentation des demandes de remboursement en provenance des laboratoires pharmaceutiques.

c) Bilan des améliorations constatées en recherche pédiatrique

Le nombre d'essais cliniques pédiatriques ne cesse d'augmenter à travers le monde depuis l'adoption du **règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments pédiatriques** et cette amélioration est en grande partie due à la mise en place de mesures incitatives pour les industriels et les chercheurs souhaitant mener des études en vue de développer des médicaments pour le traitement de maladies rares ou infectieuses en pédiatrie.

La **mise en place d'un essai clinique chez l'enfant** implique la rédaction d'un **PIP** et la poursuite **d'études approfondies au préalable chez l'adulte** dans le cas où l'on souhaite étudier une molécule utilisée chez l'adulte et qu'on aimerait la développer pour un usage pédiatrique. Il y a également la possibilité de mener des études pour développer des thérapies dans le but de traiter une maladie qui touche uniquement l'enfant. Dans ce cas de figure, le développement pédiatrique dépendra de la décision d'une entreprise d'investir dans un essai clinique indépendamment du développement d'une molécule destinée à l'adulte.

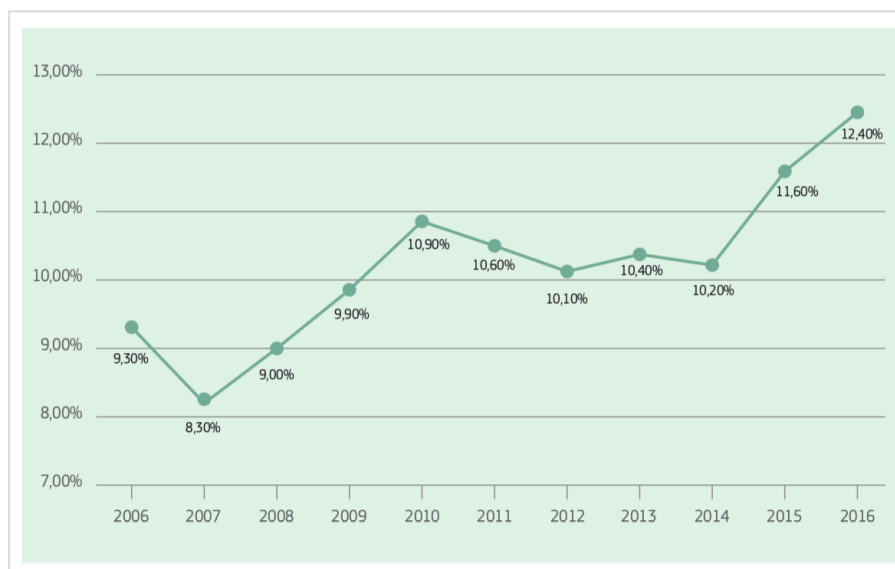


Fig. 6 – Évolution de la proportion des essais cliniques pédiatriques
(Source : EudraCT database)

Entre **2007** et **2016**, la **proportion d'essais cliniques** publiés dans **EudraCT** auxquels participaient des enfants a **augmenté de 50%**, passant de **8,30%** à **12,40%**(**fig.6**). À l'heure actuelle, il y a total **263 953 essais cliniques mondiaux** en cours d'investigation sur clinicaltrial.gov dont **53 389** sont des **essais cliniques pédiatriques**. En calculant le pourcentage d'essais cliniques pédiatriques sur la totalité des essais cliniques menés dans

le monde, on obtient une proportion de **20,2 % d'essais cliniques** pour le développement de molécules exclusivement **destinées à la population pédiatrique**.

Il y a donc **1/5^{ème} des essais menés actuellement dans le monde** qui vont permettre le développement de médicaments destinées à traiter des enfants. **La proportion d'essais cliniques pédiatriques a presque doublé à nouveau** par rapport au **12,4%** de **2016**. Cette évolution reflète bien la motivation des industriels à développer des médicaments pour traiter les enfants.

Les données calculées ici sont pertinentes à ce jour mais seront obsolètes par la suite du fait de l'évolution constante du nombre d'essais cliniques et de la mise à jour quotidienne des informations se trouvant sur le site.

D'après le **rapport de la commission au Parlement européen et au Conseil** relatant l'état des médicaments pédiatriques dans l'UE sur les 10 années qui ont suivi la mise en place du règlement pédiatrique (entre **2007 et 2016**), on comptait **260 médicaments** ayant obtenu une **AMM pour de nouvelles indications pédiatriques**. Entre **2011 et 2016**, il y a donc eu la validation de **247 médicaments supplémentaires** pour une **indication pédiatrique**. L'autorisation et la validation de ces spécialités s'est faite en tenant compte des modalités énoncées dans le règlement pédiatrique.

règlement pédiatrique EU				
	↓			
Number of subjects in clinical trials in Europe	2007	2010	2011	2012 9% of CT
Preterm newborns (< 0 d.)	0	82	2 281	1 712
Newborns (0-27d.)	0	169	1 105	1 172
Infants and toddlers (1m - < 2 y.)	21	351	2 788	3 14 1
Children (2 y. - <12 y.)	181	2 055	10 325	20 677
Adolescents (12 y. - <18 y.)	111	2 861	9 054	13 193
Total paediatric population	313	5 518	25 553	39 895
Number of paediatric trials	355	379	334	332

Tableau 5. – Nombre d'enfants recrutés dans les essais cliniques entre 2007 et 2013 (48)

Concernant le **nombre d'enfants ayant été recrutés dans des essais cliniques par tranches d'âge** entre **2007 et 2012**, on remarque que, depuis l'adoption du règlement pédiatrique, leur nombre a considérablement augmenté. Le changement se voit

principalement au niveau des prématurés qui jusqu'en **2007** n'étaient pas inclus dans les essais cliniques. Ce chiffre a augmenté de façon considérable, passant de **82 prématurés** en **2010** à plus de **2200 prématurés** inclus dans des essais cliniques en **2011**.

Globalement on constate une **augmentation du nombre de participants dans toutes les tranches d'âge**, surtout entre **2010** et **2011** où le nombre de participants a considérablement augmenté d'une année à l'autre. On remarque quand même que le nombre d'essais cliniques pédiatriques a légèrement augmenté en **2010** pour ensuite diminuer et se stabiliser.

B. Exemple d'un essai sur la sclérose latérale amyotrophique

1) La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou encore appelée « **maladie de Charcot** » ou « **maladie de Lou Gehrig** » est une maladie neurodégénérative rare qui se traduit par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurons du cortex moteur primaire, de la voie corticospinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière. La **prévalence** de la SLA est d'**environ 1 à 9 cas sur 100 000**, c'est une maladie qui survient à l'âge adulte et dans le cas d'une hérédité elle peut être autosomique dominante ou autosomique récessive.

Dans la **symptomatologie** de la SLA, pour la plupart des malades atteints (environ 2/3), la maladie se manifeste sous sa forme spinale avec un début atteinte des membres qui se traduit par une faiblesse musculaire et une perte de masse focale par fonte avec un début distal ou proximal au niveau des membres inférieurs et supérieurs.

Les malades qui ont un début de maladie avec des **manifestations bulbaires** ont des apparitions de dysarthrie et une dysphagie aux solides et aux liquides. Les symptômes au niveau des membres apparaissent parfois au même moment que les symptômes liés à une manifestation bulbaire de la pathologie ou environ 1 à 2 années plus tard.

Le résultat est une paralysie progressive des membres qui entraîne une insuffisance respiratoire dont la conséquence est le décès du malade au bout de :

- **2 à 3 ans** (forme bulbaire)
- **3 à 5 ans** (forme spinale)

Concernant l'**étiologie** ou l'origine de la maladie, la plupart des cas sont sporadiques et 5 à 10% sont familiaux et donc d'origine génétique (hérédité). Plusieurs mutations de gènes codant pour des protéines importantes ont été identifiées pour cette pathologie.

Le **diagnostic** se fait en vérifiant les antécédents cliniques du patient et en effectuant quelques examens permettant de procéder par élimination. On fait également des tests diagnostic utilisés pour identifier des maladies ressemblantes à la SLA tel que **la maladie de Kennedy** ou encore **la neuropathie motrice multifocale**.

Les caractéristiques biologiques sont les suivantes : perte de motoneurones avec des inclusions intra-neurales immuno-réactives à **l'ubiquitine** dans les **motoneurones supérieurs** et des inclusions immuno-réactives au **TDP-43** dans les **motoneurones inférieurs**. Si on remarque l'apparition sans aucune autre explication plausible de lésions des motoneurones supérieurs et inférieurs, cela implique qu'il s'agit d'une SLA.

La **prise en charge** de cette maladie est toujours symptomatique ou palliative car la maladie ne possède pas encore de traitement curatif. Le seul médicament qui permet de prolonger la vie des sujets atteints est le **Riluzole**. On utilise également la **ventilation non-invasive** pour améliorer la qualité de vie des malades et prolonger leur durée de vie (49).

2) Données préalables et encadrement de l'essai

a) Objectifs de l'essai et protocole

L'étude clinique que l'on va développer ici est une **étude interventionnelle de phase 3**, multinationale, en triple aveugle (les participants, les professionnels dispensant les soins et l'investigateur), randomisée et contrôlée par placebo. La finalité de cet essai clinique était de trouver un traitement curatif pour les patients atteints de SLA.

Il s'agit de « **VITALITY-ALS** », un essai avec une couverture géographique globale et dont la source de financement est **Cytokinetics Inc.** l'essai a été organisé et sponsorisé par cette compagnie qui en est le *promoteur*. **Cytokinetics** est une compagnie pharmaceutique basée au sud de *San Francisco* aux *États-Unis* et qui est spécialisée sur la découverte, le développement et la commercialisation de thérapies innovantes dans le traitement de pathologies musculaire. Le directeur de l'étude est le vice-président exécutif de Cytokinetics il s'agit aussi de l'investigateur de l'essai (50).

La population de l'essai devait être âgée de 18 ans et plus, hommes ou femmes et les volontaires sains ne sont pas autorisés à participer à l'essai. L'étude a débuté **le 3 septembre 2015** et s'est clôturée **le 27 septembre 2017**.

La molécule d'intérêt pour cette étude est **Tirasemtiv** (6-ethyl-1-(pentan-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2(3H)-one). C'est un activateur rapide et sélectif de la troponine au niveau du muscle squelettique.

Le **placebo** est un comprimé pelliculé qui se prend par voie orale. Il y a également eu certains patients qui ont intégré l'essai en étant déjà traité par du **Riluzole** à 50 mg. L'étude a lieu dans plusieurs centres différents (étude multicentrique) à travers le monde avec **35** sites pour un total de **743** patients.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cet essai clinique était d'évaluer l'effet du Tirasemtiv, en termes d'innocuité, de tolérabilité et d'efficacité sur la fonction respiratoire de patients atteints de SLA, en comparaison avec l'administration d'un placebo. L'étude s'est faite de façon stratifiée et en groupe parallèles.

Les objectifs secondaires sont :

Tester des méthodes alternatives pour évaluer l'effet du Tirasemtiv par rapport au placebo sur le pourcentage de SVC (slow vital capacity) prédit chez les patients atteints de SLA

Évaluer l'effet de Tirasemtiv par rapport au placebo sur d'autres mesures cliniques liées au déclin progressif de la fonction respiratoire chez les patients atteints de SLA

Évaluer l'effet de Tirasemtiv par rapport au placebo sur les mesures de la fonction des muscles squelettiques chez les patients atteints de SLA (51).

Protocole :

L'étude se fait sur des patients atteints de SLA avec une administration de Tirasemtiv et comprend **trois phases** : Une phase **ouverte** (2 semaines), une phase à **double insu, contrôlée par placebo** (48 semaines) et enfin une phase de **sevrage du Tirasemtiv à double insu, contrôlée par placebo** (4 semaines).

Les patients pouvant compléter un traitement par **Tirasemtiv** en ouvert pendant deux semaines (**125 mg deux fois par jour**) seront randomisés en 3: 2: 2: 2 en placebo et à trois

doses différentes de Tirasemtiv. Environ 600 patients seront inscrits à un traitement ouvert. Les patients qui entrent dans l'étude sur le **Riluzole à 50 mg deux fois par jour** continuent de le prendre, mais à une dose réduite de **50 mg une fois par jour**.

Il y a **4 groupes** différents dans l'étude :

Le groupe 1 qui reçoit le placebo

Le groupe 2 qui reçoit le Tirasemtiv dosé à 250 mg

Le groupe 3 qui reçoit le Tirasemtiv dosé à 375 mg par jour

Le groupe 4 qui reçoit le Tirasemtiv dosé à 500 mg par jour.

Protocole expérimental	Traitement
Groupe 1 : Placebo <i>Du 1^{er} jour à la 48^{ème} semaine</i> 2 cp placebo deux fois par jour	Comprimé Placebo
Groupe 2 : 250 mg de Tirasemtiv <i>Du 1^{er} jour à la semaine 48</i> 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le matin 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le soir	Tirasemtiv + Placebo
Groupe 3 : 375mg de Tirasemtiv <i>Du 1^{er} jour à la 2^{ème} semaine</i> 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le matin 1 cp de 125mg de Tirasemtiv 1 cp de placebo en association le soir <i>De la 3^{ème} semaine à la 48^{ème} semaine</i> 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le matin 2 cp de 125mg de Tirasemtiv le soir	Tirasemtiv + Placebo
Groupe 4 : 500mg de Tirasemtiv <i>Du 1^{er} jour à la 2^{ème} semaine</i> 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le matin 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le soir <i>La 3^{ème} et la 4^{ème} Semaine</i> 1 cp de 125mg de Tirasemtiv et 1 cp de placebo en association le matin 2 cp de 125mg de Tirasemtiv le soir <i>De la 5^{ème} semaine à la 48^{ème} semaine</i> 2 cp de 125mg de Tirasemtiv le matin 2cp de 125mg de Tirasemtiv le soir	Tirasemtiv + Placebo

Tableau 6. - Protocole expérimental détaillé de l'essai clinique VITALITY-ALS

b) Suivi et conclusion de l'essai

Caractéristiques de base : phase ouverte de l'étude :

Sur 866 participants sélectionnés, 744 ont été inscrits et 565 ont terminé avec succès la phase ouverte et ont été randomisés. ***Parmi les 744 participants inscrits, la majorité étaient des hommes (65,2% [485/744]), avec un âge moyen de 57,6 ans et une CVS moyenne de 90,7% prédit.*** Le délai avant le premier symptôme et le délai avant le diagnostic étaient respectivement de 20,6 mois et 7,7 mois. La majorité des participants (74,3% [553/744]) prenaient du riluzole au début de l'étude. Les caractéristiques de base entre les strates de riluzole et de non-riluzole étaient similaires.

Le **critère d'évaluation principal** était la variation du pourcentage de la capacité vitale lente (slow vital capacity – SVC) prédit du début de l'étude clinique à la 24^{ème} semaine de la phase à double insu contrôlée par placebo.

Les **critères d'évaluation secondaires** évaluaient l'effet de Tirasemtiv sur la force musculaire, les sous-échelles respiratoires de l'ALSFRS (***l'échelle d'évaluation de l'état moteur et respiratoire*** dont le score se chiffre entre 0 et 48 normal) et le temps écoulé entre certaines étapes respiratoires de la progression de la maladie, telles que l'initiation de la ventilation assistée au cours des 48 semaines de traitement randomisé en double aveugle.

Sécurité et disposition des participants :

Les **évaluations de la sécurité** comprenaient des examens physiques, des évaluations de laboratoires cliniques, des signes vitaux, des EI et une surveillance des EI graves. Des échantillons en banque pour une analyse future de biomarqueurs ont été collectés.

Dans la phase ouverte de l'étude, 82,4% (613/744) des participants ont présenté des EI, avec vertiges (44,4% [330/744]), fatigue (25,9% [193/744]) et nausées (14,2%). [106/744]) les plus courantes. **Seuls 1,3% (10/744) des participants ont présenté un EIG** : trois participants parmi ceux ne prenant pas de riluzole et sept participants parmi ceux prenant du riluzole.

Méthodes statistiques :

L'hypothèse primaire globale était qu'il n'y avait **pas de différence de traitement entre le changement de base du pourcentage de SVC prédit à la 24^{ème} semaine entre les**

participants qui avaient eu au moins une mesure de SVC post-dose et étaient randomisés sous placebo et ceux qui étaient randomisés avec le Tirasemtiv (les trois niveaux de doses cibles).

Il a été calculé qu'environ **360 participants** devaient compléter les 24 semaines de traitement en double aveugle pour fournir une puissance de 90% afin de détecter une différence de traitement par rapport au placebo en pourcentage du changement de CVS prédit, entre le début et la fin de la phase des 24 premières semaines à 6% pour tous les groupes de dose de Tirasemtiv regroupés avec un **écart type** commun de **17%** et une **erreur alpha bilatérale** de **0,05**. Afin de minimiser le potentiel de données manquantes, les participants qui ont arrêté le médicament à l'étude ont été encouragés à effectuer toutes les visites d'étude et évaluations restantes pendant la durée de l'étude et, plus important encore, les évaluations à la 24^{ème} semaine, à moins que les participants ne retirent leur consentement complet à la participation à l'étude.

Les participants qui n'étaient pas en mesure d'assister aux futures visites prévues à l'étude étaient contactés par téléphone tous les mois pour connaître leur état vital et leur état respiratoire (c'est-à-dire utiliser une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique permanente) pendant une période de 48 semaines (52).

Conclusion de l'étude :

Il y a eu une ***plus faible baisse de la SVC dans les groupes traités par Tirasemtiv par rapport au groupe traité au placebo***. Ces différences étaient trop faibles pour être statistiquement significatives. L'essai clinique VITALITY-ALS a donc été un échec car il n'a pas atteint le point de détermination principal de changement de la SVC évaluée à la 24^{ème} semaine en comparaison au départ (Baseline). L'essai n'a pas non plus atteint les points secondaires évalués à la 48^{ème} semaine, les résultats de l'essai sont donc négatifs.

Cytokinetics travaille actuellement sur un autre essai clinique avec un activateur de muscle squelettique rapide de nouvelle génération, le « CK-2127107 ». Les chercheurs se chargeant de l'étude pense que cet activateur sera mieux toléré et potentiellement plus efficace que le Tirasemtiv chez les malades qui ont une SLA (53). Les résultats de la phase 2 de cette étude clinique était attendus pour 2018.

La SLA est une maladie rare et héréditaire dans la majorité des cas et son développement est rapide et sévère. Cette maladie reste actuellement encore incurable même si plusieurs études sont faites dans le but de découvrir un traitement. Les chercheurs ont de l'espoir et des pistes suggèrent que des médicaments antipsychotiques tel que le pimozide (Orap®

pourraient potentiellement ralentir la progression de la maladie, cependant il n'y a pas encore de traitement curatif disponible à ce jour pour la SLA. Cette étude clinique fait partie intégrante du projet de lutte contre les maladies rares car elle constitue une preuve de la motivation des chercheurs à se développer et trouver des solutions effectives dans ce domaine. **VITALITY-ALS** a été une prise de risque pour développer une thérapie innovante dans le but de soigner des maladies handicapantes et mortelles telles que la SLA, l'échec de cette étude est une leçon pour la suivante et permettra d'améliorer les prochaines études.

3^{ème} PARTIE - PERSPECTIVES D'EVOLUTION DANS LE DOMAINE DES MALADIES RARES

A. Solutions envisagées pour le développement des médicament orphelins

1) Diagnostic des maladies rares

La France a longtemps été en avance mondialement pour le dépistage des maladies rares à la naissance mais aujourd'hui, elle affiche un **retard conséquent** dans ce domaine en comparaison aux Etats-Unis et à **plusieurs autres pays européens qui dépistent un nombre important de pathologies dès la naissance chez l'enfant**. Les **nouveaux enjeux sur le territoire français** principalement sont de maintenir un processus de dépistage exhaustif, de modifier les techniques de dépistage actuelles en **essayant d'introduire de nouvelles maladies à rechercher lors du DNN**.

La **spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)** est une technique qui peut permettre de dépister plusieurs **maladies héréditaires du métabolisme (MHM)** dans le cadre d'un dépistage néonatal. Il s'agit d'un procédé qui permet de détecter et de séparer des molécules d'intérêt en fonction de leur masse. Il s'agit d'une **analyse rapide** qui dure moins de 3 minutes et qui dans le cadre du dépistage des MHM avec une réalisation du profil des acylcarnitines et des acides aminés, permettrait de **diagnostiquer entre 40 et 50 MHM**.

Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Def b-ox mitochondriale des AG
Phénylcétonurie	Acidurie Isovalérique	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)
Homocystinurie	Acidurie glutarique de type I	acides gras à chaîne très longue (VLCAD)
Hyperméthioninémie	Acidurie propionique	acides gras à chaîne longue (LCHAD)
Leucineose	Acidurie méthylmalonique	Déficit en protéine trifonctionnelle
Tyrosinémie	Acidurie méthylmalonique sensible à la vitamine B12	Déficit primaire en carnitine
Citrullinémie type I	Acidurie méthylglutarique	Déficit en carnitine palmitoyl transférase I
Ac. argininosuccinique	Déficit en 2-Méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	Déficit en carnitine palmitoyl transférase II
Arginémie	Méthylcrotonyl glycinurie	Déficit en carnitine translocase
	Déficit. en holocarboxylase synthétase	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (MADD)
	Déficit. en β -céthiothiolase	Déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase

Tableau 7. - Liste par catégorie de 30 MHM dépistables par MS/MS en multiplex (54)

Le fait de dépister **30 pathologies par MS/MS en multiplex** (dépistage multiple) dès la naissance accélérerait considérablement la prise en charge du malade dans le cas où il

serait atteint d'une de ces maladies. Il y a également 3 autres maladies supplémentaires dépistables hors MS/MS : la **galactosémie congénitale**, le **déficit en biotinidase** et le **déficit en G6PD (le glucose-6-phosphate déshydrogénase)**.

Pour la 1^{ère} fois en France, le séquençage haut débit a été inclus par une équipe de génétique médicale de la fédération hospitalo-universitaire **TRANSLAD** (en **Bourgogne, Franche-Comté**) dans les pratiques de diagnostic clinique. Entre **juin 2013** et **juin 2016**, environ **416 patients** ont pu bénéficier d'un **séquençage haut débit pangénomique (WES – Whole Exome Sequencing)**. Parmi ces patients, **25% ont pu être diagnostiqués en moins de 6 mois** ce qui est une avancée considérable dans le domaine du diagnostic des maladies rares. Grâce à la conservation des données bio-informatiques issues du séquençage des échantillons de ces patients, les résultats ont pu être réanalysés chaque année sans avoir besoin de refaire de nouveaux prélèvements sanguins ou de se déplacer jusqu'au centre. En définitive 5,2% de patients supplémentaires ont pu obtenir un diagnostic pour leur maladie rare (55).

Un **Plan « France médecine génomique 2025 »** a été lancé en **2016** pour permettre un accès facilité aux outils et aux plateformes de séquençage. Deux plateformes (Paris et Lyon) sur les douze plateformes devraient être fonctionnelles prochainement avec pour objectif de réduire l'errance diagnostique et d'accélérer la prise en charge des malades (56).

L'objectif à l'heure actuelle serait de **développer les techniques de séquençage dans les structures d'analyses biomédicales et les hôpitaux** pour permettre d'élargir ces techniques à un nombre plus important de patients. Le séquençage haut débit est une solution efficiente si l'on souhaite accélérer les procédures de diagnostic et la prise en charge des malades.

2) Recherche et développement de médicaments orphelins

a) Population générale

À l'heure actuelle **seulement 5% des maladies rares** dans le monde **disposent d'un traitement**. Le nombre de médicaments orphelins augmente de plus en plus sur le marché et les prix demandés par les firmes pharmaceutiques pour un traitement sont tellement élevés que l'assurance maladie ne peut plus les prendre en charge.

L'industriel souhaitant mener une étude sur une molécule potentiellement destinée à un usage pédiatrique bénéficiera d'une récompense indépendamment des résultats obtenus au cours de l'étude. Il y a deux types de récompenses : la récompense **SPC** et la récompense **orpheline**. Ces deux récompenses sont distinctes et visent pas les mêmes objectifs. Cependant, elles permettent toutes deux de retarder la commercialisation de produits concurrents (57).

Le développement de médicaments orphelins est devenu un **marché très rentable**, cela s'explique par un **modèle économique attrayant** avec des **incitations financières** et un **délai d'accès au marché plus court** que pour le développement d'un médicament destiné à traiter une pathologie commune.

À l'heure actuelle, lorsqu'une étude clinique est financée par des structures privées, elle a généralement tendance à être plus **axée sur les bénéfices** potentiels qui pourront être faits durant la phase de retour sur investissement, que sur l'**amélioration de la santé publique** et de la **qualité des soins dispensés aux patients**. Pour remédier à ce problème, on pourrait envisager de **créer des programmes de financement d'essais cliniques axés sur la pratique avec des fonds publics**. Plusieurs essais cliniques sur les maladies pédiatriques ou les maladies rares bénéficient déjà de financements par des fonds publics, ce qui permet de générer des preuves scientifiques tangibles sachant que l'étude est menée dans le but principal de découvrir des traitements efficaces et novateurs.

Il faut aussi ajouter à cela le fait qu'un **médicament innovant** peut posséder **plusieurs indications orphelines** et donc **cumuler les incitations financières** liées au développement d'un médicament pour traiter plus d'une maladie. Le promoteur de ce type d'essai clinique bénéficiera donc de **coûts réduits pour la publicité et le marketing** avec un effet de mutualisation et d'une exclusivité commerciale étendue à chaque médicament orphelin avec les différentes affections auxquelles il est destiné. Il aura la possibilité de créer un **monopole pour un médicament orphelin** en particulier et profiter des bénéfices.

Le prix des nouveaux médicaments orphelins sous brevet reste cependant un problème pour les patients atteints de maladies graves et dans l'**incapacité de suivre un traitement onéreux sur le long terme**, lorsque celui-ci n'est pas pris en charge par les assurances de santé. La **perte d'exclusivité pour un médicament orphelin** ou pour un médicament destiné au traitement d'affections communes entraîne une baisse des prix pouvant aller

jusqu'à -95% avec une **baisse moyenne d'environ 50%** du prix de la spécialité de référence. Le **développement de génériques** permet d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares et facilite l'accès à l'innovation.

La conduite d'essais cliniques comparatifs d'efficacité clinique non commerciaux, axés sur la pratique et financés par des fonds publics permet de déterminer l'option thérapeutique la plus efficace parmi différents traitements possibles. Les données obtenues sur **l'efficacité** et le **bénéfice thérapeutique** de la molécule sont facilement extrapolables. La structure qui conduit l'essai n'aura pas **de pression concernant l'obtention de résultats favorable** pour le sponsor privé ayant financé l'essai.

En **2002** aux **Etats-Unis**, des résultats ont été publiés concernant **deux essais axés sur le changement des pratiques cliniques** et financés par le **National Institute of Health (NIH)**. Ces deux essais étaient le « *Women's Health Initiative Trial* » et le « *ALLHAT Trial* ». Les résultats de ces essais ont permis de changer les pratiques cliniques de nombreuses femmes en améliorant la santé publique en parallèle. Ils ont également généré des bénéfices estimés à plusieurs milliards de dollars.

Mettre en place des incitations financières pour la réalisation d'essais cliniques sur les maladies rares dans les d'autres continents, en Afrique par exemple et dans les zones n'entrant pas dans le champ d'application de la législation en vigueur sur les médicaments orphelins en Europe. **Réaliser des essais cliniques dans les pays émergents et les PED** est l'une des solutions envisagées par les industriels qui essaient de plus en plus de développer des médicaments dans ces pays. Plusieurs raisons les poussent à vouloir réaliser des essais cliniques en dehors des pays développés :

- **L'augmentation de la concurrence des petits acteurs de la recherche**,
- **La pression sur les prix dans les pays développés**,
- **Les problèmes liés à la protection de la propriété intellectuelle** qui empêchent les industriels de développer certaines molécules avant que les brevets ne soient arrivés à expiration.

Les **pays émergents** et les **PED** constituent un **marché en pleine expansion** pour les structures de recherches des pays développés, la **réduction des coûts de développement** dans ces pays étant un des principaux facteurs motivants pour y développer de médicaments. Il y a également le fait que le **recrutement des patients** y est **facilité** et que le **contexte réglementaire** y est **favorable pour les industriels**.

Développer les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) rapidement et de façon **coordonnée entre professionnels de la santé** pour faciliter le diagnostic et la prise en charge de patients atteints de maladie rare. Les **PNDS** permettent d'optimiser les pratiques de développement des médicaments orphelins en aidant les chercheurs à améliorer le déroulement des essais cliniques dans lesquels des patients atteints de maladies rares ont été inclus car ils vont aider à cibler les molécules à étudier. Développer des **PNDS** permettra sur le long terme **d'améliorer le financement des traitements et l'accès à l'innovation pour les patients pouvant en bénéficier.**

Mettre en place une évaluation scientifique commune de la valeur clinique ajoutée des médicaments orphelins à l'échelle européenne mais également que des dispositions soit prises pour la fixation des prix des médicaments orphelins. Celle-ci devra se faire dans des conditions qui permettraient d'**homogénéiser et de faciliter les décisions de tarification et de remboursement au sein des Etats-membres** de l'UE.

b) Population pédiatrique

Nous savons que **75% des maladies rares touchent les enfants** et que **80% d'entre elles sont d'origine génétique**. La recherche sur les maladies rares en pédiatrie s'est nettement améliorée grâce au règlement et aux récompenses qui y sont énoncées. Traiter les maladies rares est une nécessité à l'heure actuelle, surtout au niveau de la population pédiatrique qui en est la principale touchée.

Le **règlement pédiatrique** impose aux industriels de **mener des recherches pédiatriques**, ce qui représente un **investissement supplémentaire** pour les structures de recherche. La comparaison de l'état de la recherche clinique en pédiatrie avant et après l'adoption du règlement pédiatrique montre une amélioration flagrante des pratiques et des initiatives de recherche pour soigner la population pédiatrique.

Les états possédant une législation spécifique au développement de thérapies en pédiatrie ont un nombre de nouvelles spécialités pédiatriques plus élevé que celui dans les pays ne possédant aucun cadre réglementaire pour la recherche clinique pédiatrique. La population pédiatrique représente une large proportion de la population mondiale et les instances réglementaires ont saisi l'importance d'inciter les industriels à

développer des thérapies efficaces pour guérir les enfants atteints de maladies rares et d'autres maladies au sein de cette population.

L'adoption d'un règlement a apporté un certain nombre de bénéfices à la recherche pédiatrique mais le processus de **mise sur le marché d'un médicament** en Europe est **long et onéreux**. Il reste encore d'énormes progrès à faire pour pouvoir permettre à tous les enfants de bénéficier de soins au même titre que ceux qui sont destinés à une population adulte.

En **2007**, la fondation de l'**initiative européenne pour la formulation pédiatrique (EuPFI)** a vu le jour. Il s'agit d'un groupe constitué de divers acteurs de la recherche sur les médicaments pédiatriques qui ont décidé de se réunir pour résoudre les problèmes **scientifiques, réglementaires et technologiques** liés au développement de nouvelles formulations pédiatriques et réfléchir à des solutions d'amélioration des pratiques de recherche au sein de la population pédiatrique.

Durant la session plénière du **Parlement européen** à **Strasbourg** le **15 décembre 2016**, une **résolution pour la régulation des médicaments pédiatriques** a été adoptée pour améliorer le **règlement (CE) N° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique**.

L'objectif principal de cette résolution est de permettre aux enfants atteints de maladies graves de bénéficier des meilleures thérapies, au même titre que celles qui sont destinées à l'adulte. Cette initiative a été motivée par le fait que les **dérogations** dont bénéficient les laboratoires pharmaceutiques avec le **report d'exécution de certaines parties de leur PIP** freinent considérablement l'accès à l'innovation pour les enfants malades. Pour les industriels, ces reports se justifient par la nécessité d'études approfondies sur la molécule pour garantir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments pour une population pédiatrique (58).

Certains laboratoires pharmaceutiques essaient de **contourner l'obligation d'enquêter et de mettre au point des médicaments adaptés aux enfants**. À l'heure actuelle les firmes pharmaceutiques peuvent bénéficier de dérogations à cette obligation dans le cas où le cancer qui est visé par la molécule en développement n'existe pas chez l'enfant. Cependant, le médicament développé pourrait aider à traiter d'autres cancers au sein de la population

pédiatrique. Par exemple, un médicament développé pour traiter un cancer du poumon chez l'adulte peut potentiellement être utilisé pour soigner le **neuroblastome** chez l'enfant.

Le **communiqué de presse** portant sur la **résolution** du Parlement européen proposait à la CE de réviser le **règlement (CE) N° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique** dans le but d'accroître les bénéfices pour les enfants atteints de cancer au Royaume-Uni et dans toute l'Europe (59).

Dans le but d'**encourager les industriels à développer de nouveaux médicaments orphelins**, le **Conseil fédéral** a fixé la date d'entrée en vigueur des modifications apportées à la loi sur les brevets et à son ordonnance. Ces modifications sont applicables depuis le **1^{er} janvier 2019**.

Désormais, les industriels menant des essais pédiatriques et capables de démontrer l'efficacité de leur médicament sur l'enfant pourront bénéficier d'une **prolongation de 6 mois de la protection de leurs brevets**. Il s'agit d'une **prolongation** dite « **pédiatrique** ». La prolongation pédiatrique a pour but de compenser les coûts supplémentaires engagés par les firmes pharmaceutiques dans l'élaboration d'un PIP ou dans la réalisation d'essais cliniques pédiatriques.

Les autorités compétentes pourraient essayer de **s'inspirer d'avantages du texte réglementaire encadrant la recherche sur les maladies rares au sens large** en ajoutant au règlement pédiatrique des incitations semblables à celle du règlement pour le développement de médicaments orphelins en les améliorant.

Les nouvelles mesures incitatives incluses dans le règlement pédiatrique pourraient être :

- Une **exonération partielle ou totale des redevances aux autorités**,
- Une **extension du CCP d'un an au lieu des six mois** qui sont énoncés dans le règlement pédiatrique,
- Une **prolongation de l'exclusivité commerciale de 4 ans par exemple au lieu de 2 ans**, ajoutés aux 10 ans d'exclusivité commerciale déjà octroyés par le règlement pédiatrique.

La constatation de l'étendue des bénéfices de la nouvelle réglementation pédiatrique est progressive et d'autres améliorations sont encore à venir dans le domaine des maladies rares et du développement de médicaments pédiatriques. Les solutions proposées ci-dessus sont des exemples de mesures qui pourraient augmenter le nombre d'essais

cliniques effectués au sein de la population pédiatrique et par conséquent augmenter les chances de trouver des thérapies innovantes et efficaces pour soigner les maladies rares dans cette population.

B. Évolutions possibles en recherche clinique sur les maladies rares

1) Vers de nouvelles mesures réglementaires en Europe

Malgré le fait que la recherche sur les maladies rares ait significativement évolué depuis la mise en place d'une réglementation spécifique, il reste encore beaucoup de progrès à faire dans ce domaine. Les rapports d'évaluation des plans nationaux maladies rares ont permis de faire un premier bilan des avancées qui ont découlé de leur mise en place. Le **3^{ème} PNMR** est celui **dont nous disposons actuellement en France pour planifier les actions en recherche sur les maladies rares** et un nouveau bilan verra certainement le jour lorsque sa période d'application sera arrivée à terme.

Principaux enjeux évolutifs pour les maladies rares (60):

- Adapter le dispositif réglementaire à la spécificité des maladies rares (biais, incitations...)
- Assurer l'accès des malades aux médicaments innovants
- Mettre à jour la base de données intégrée, interconnectée et internationale
- Améliorer le système incitatif pour la R&D industrielle

L'une des mesures qui pourraient être prise en Europe serait **le renforcement de la réglementation concernant les conflits d'intérêts dans les études** pour que les protocoles de recherche soient rédigés indépendamment de toute influence pouvant compromettre la véracité des résultats des études menées. Il pourrait par exemple y avoir des mesures qui imposeraient la **validation du protocole par un représentant des autorités compétentes**. Ce dernier aura pour rôle de contrôler chaque étape de rédaction pour vérifier qu'il n'y ait pas de **biais en faveur de la structure de financement** dans le cas où il s'agit d'un financement privé. Désormais, la réglementation en vigueur oblige les structures à **mettre à disposition les résultats de la totalité des essais cliniques** pour réduire les biais qu'il pourrait y avoir dans le cadre des études cliniques.

Les **essais non-commerciaux** sont des essais cliniques à finalité « non commerciale » ; les résultats de ce type d'études ne sont pas utilisés à des fins lucratives mais dans une optique de santé publique. Le **promoteur** et l'**investigateur** sont indépendants des laboratoires qui fabriquent et commercialisent des médicaments ayant été étudiés dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine.

Pour **améliorer les résultats obtenus dans les études non commerciales**, il faudrait veiller à :

- Sélectionner rigoureusement les participants de l'étude,
- Choisir une structure de recherche correspondant au type d'étude que l'on souhaite réaliser,
- Avoir les compétences nécessaires pour mener l'étude et la volonté d'obtenir des résultats significatifs et extrapolables.

La plupart du temps, les **études cliniques commerciales** sont menées sur des populations qui ont été **hyper-sélectionnées** et qui par conséquent ne sont plus représentatives de la pratique de terrain. C'est un facteur qui peut ajouter de la difficulté à l'extrapolation des données obtenues sur la population en général. **Le financement d'essais cliniques non commerciaux par des fonds publics** permet d'obtenir des résultats significatifs en termes de pratiques cliniques, ce qui pourrait être une solution pour améliorer les pratiques de prise en charge de certaines maladies rares et éviter les erreurs médicales.

Entre **2006** et **2016**, les **dépenses liées à la consommation de médicaments** pour le traitement de **maladies rares** ont augmenté de façon drastique en **passant de 79 millions d'euros à 283 millions d'euros**. Pour la première année de traitement, le coût total s'élève à environ **530 000 €** par patient pour une maladie rare et passe à **265 000 € par an**, ce qui représente un budget considérable, surtout pour les traitements qui sont à prendre à vie (61).

La mise en place de moyens publics important consacrés au financement de programmes d'essais cliniques non commerciaux (ou académiques) a déjà été faite dans plusieurs pays, la **Belgique** par exemple, avec **la loi belge du 7 mai 2004**, qui énonce d'ailleurs des dispositions pour la mise en œuvre d'essais cliniques non commerciaux. Celles-ci sont inscrites dans l'article 2 (point 15°) et l'article 31 de ladite loi (62).

En **France**, la conduite d'essais cliniques non commerciaux peut se faire par des **organismes publics de recherche**, des **universités**, des **établissements de santé publique et privée** mais peut aussi être menée par toute personne physique ou morale qui souhaite effectuer une recherche dans un but **non lucratif** (63).

La **81^{ème} considération** du **règlement N°536/2014** du **Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014** relatif aux essais cliniques du médicaments à usage humain et **abrogeant la directive 2001/20/CE** invite les EM de l'UE à prendre des mesures visant à encourager les essais cliniques menés par les promoteurs non commerciaux. L'**article 78** de ce même règlement spécifie que ***les promoteurs non commerciaux peuvent être dispensés du paiement des éventuelles redevances d'inspection.***

La création d'un **portail central pour l'ensemble des pays membres de l'UE** a permis d'harmoniser les pratiques de recherche, en commençant par l'introduction d'**une seule autorisation par essai clinique pour l'ensemble des EM prenant part à l'essai**. La demande d'autorisation est **introduite par le promoteur de l'essai clinique dans un seul « EM rapporteur »** qui se chargera de son évaluation. L'EM rapporteur va évaluer la demande de façon **centralisée** et transmettra son avis au promoteur et aux autres EM concernés. Cette nouveauté permettra **d'accélérer la conduite des essais cliniques** au sein de l'UE et les **procédures administratives** qui sont souvent **très longues**.

Un **nouveau règlement européen relatif aux médicaments à usage humain, vétérinaire et pédiatrique est entré en vigueur le 28 janvier 2019**, le vingtième jour suivant sa publication au JO de l'UE. Il s'agit du **règlement (UE) 2019/5** du Parlement européen et du Conseil du **11 décembre 2018**. L'UE souhaite harmoniser et simplifier les procédures de soumission des demandes d'autorisation et l'évaluation des essais cliniques en Europe (64). De légères modifications ont été apportées au **règlement (CE) n° 726/2004** relatif aux médicaments à usage humain, mais les autorités compétentes n'y ont pas ajouté de **nouvelles mesures incitatives pour les industriels**.

La mise en place d'un **nouveau règlement relatif au développement de médicaments orphelins** agrémenté de **mesures incitatives supplémentaires pour les laboratoires pharmaceutiques** désireux de mener des études cliniques sur les maladies rares serait une solution efficace pour améliorer la santé publique dans le domaine des maladies rares.

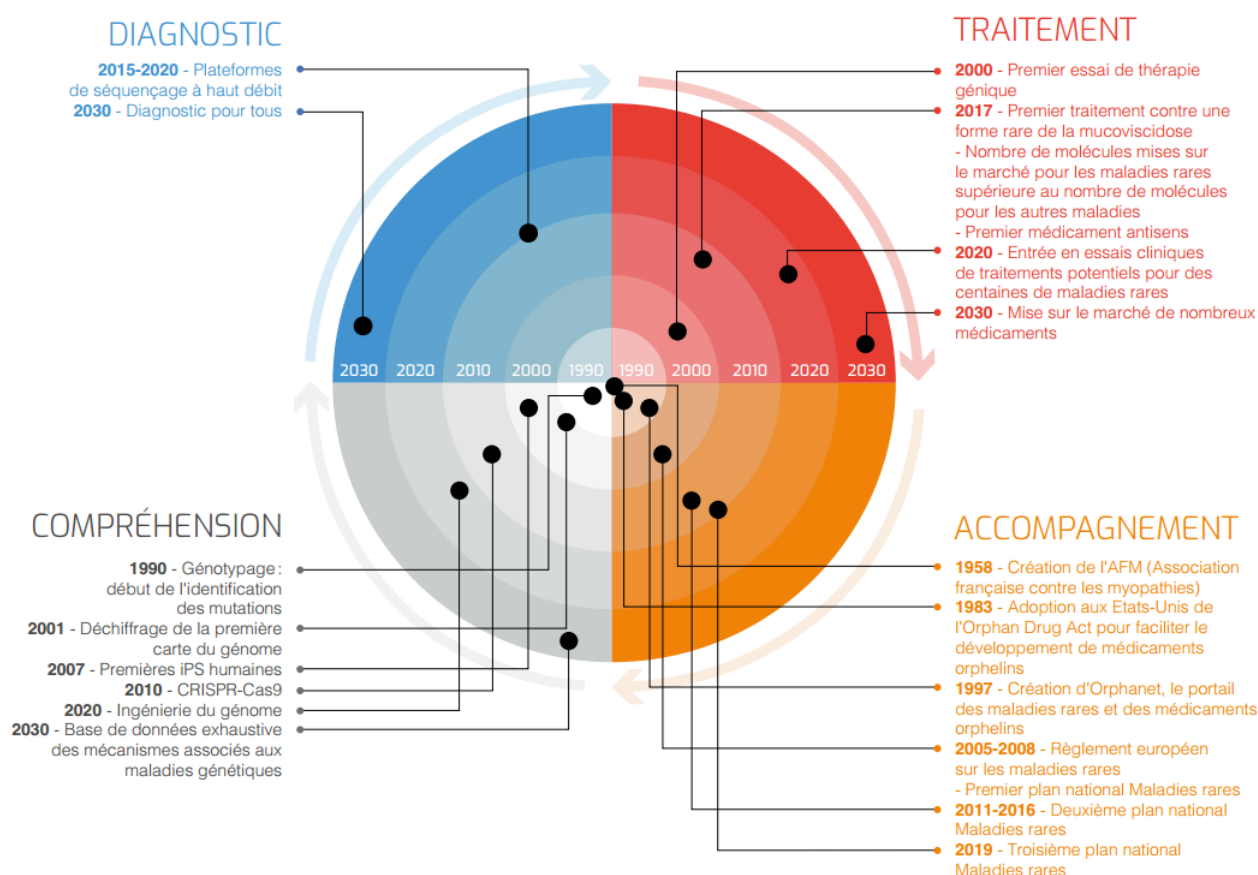


Fig. 7 – Évolutions attendus dans le traitement des maladies rares entre 1990 et 2030 (65)

Depuis le début du **20^{ème} siècle**, les maladies rares ont connus de nombreuses évolutions, les plus cruciales ont d'abord été le début de l'identification des mutations par génotypage en **1990**, suivie de la création de la plateforme **Orphanet** en **1997**, une initiative qui a permis d'améliorer l'information des patients et des professionnels de la santé. La mise en place du **1^{er} essai de thérapie génique** en **2000** a été également un tournant dans le développement de thérapies innovantes.

Le **diagnostic des maladies rares** s'est nettement amélioré depuis **2015** avec l'ouverture de plateformes de séquençage à haut débit, l'objectif est de pouvoir dépister presque tous les patients atteints de maladies rares rapidement et efficacement d'ici **2030**. Les **méthodes de séquençage** ont fait naître l'espoir de **mettre fin à l'errance diagnostique** pour les patients atteints de maladies rares.

Concernant la **compréhension des maladies rares**, les avancées technologiques ont permis d'améliorer la compréhension du génome et des mécanismes associés aux maladies génétiques, la mise en place d'une base de données exhaustive sur les

mécanismes associés aux maladies génétiques permettrait aux chercheurs de mieux appréhender l'évolution de leur molécule et leur action sur les gènes pathogènes.

Pour le **traitement des maladies rares**, depuis la mise en place de la réglementation pour les médicaments orphelins, de nombreuses molécules ont été mises sur le marché pour traiter des maladies rares. En **2017** ce chiffre était d'ailleurs supérieur au nombre de médicaments destinés à la population générale.

Les attentes pour les **10 prochaines années** sont une **augmentation du nombre d'essais cliniques** sur des traitements potentiels et la **mise sur le marché de nombreux médicaments innovants** pour prendre en charge les malades rares.

2) L'impact du Brexit

Après le referendum du **23 juin 2016** lors duquel la population britannique avait voté à **51,9%** en faveur d'une sortie du Royaume-Uni de l'UE (**Brexit**), de nombreuses villes de l'UE se sont proposées comme candidates pour accueillir le nouveau siège de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Finalement c'est **Amsterdam** qui **l'a remporté** suite à un vote très serré en **novembre 2017** face à Milan. L'engouement suscité par ce changement de siège et la volonté des pays de l'UE d'accueillir l'EMA vient du fait que cela représente un avantage économique considérable, tout d'abord parce que les membres du personnel vont devoir déménager avec leur famille à Amsterdam pour pouvoir reprendre leurs fonctions au sein de l'Agence et aussi parce que sa présence attire de nombreux visiteurs professionnels chaque année.

Le ministre de la santé néerlandais a remis le **9 janvier 2019** aux responsables de l'Agence les clés des locaux provisoires dans lesquels l'EMA s'installera. Celle-ci était basée à Londres depuis 1995. La nouvelle Agence siègera donc dans des locaux provisoires à Amsterdam pendant plusieurs mois lorsque le Royaume-Uni aura officiellement quitté l'UE (66).

Depuis **février 2019**, une polémique agitant la presse britannique concernant le report du Brexit à 2021 pour laisser le temps au Royaume-Uni de négocier des accords commerciaux avec l'UE et se préparer au changement en douceur. Le **14 mars 2019** les députés britanniques ont voté à 412 voix contre 202 en faveur d'un report de la date prévue du Brexit qui était initialement fixée au **29 mars 2019** depuis 2 ans déjà.

Le **21 mars 2019**, les chefs d'état des 27 EM ont convenu d'une prorogation de la période de négociation des accords de retrait entre l'UE et le Royaume-Uni. Le Conseil européen avait décidé de reporter la date du Brexit, soit au **12 avril 2019** si aucun accord n'était approuvé par le Parlement britannique, soit au **22 mai 2019** si un accord était approuvé.

Suite à cela, pour la 3^{ème} fois consécutive l'accord conclu par la première ministre britannique **Theresa May** et les dirigeants européens a à nouveau été rejeté par les députés britanniques à 344 voix contre 286. **Le 24 mai 2019** Theresa May annonçait sa démission au poste de première ministre pour quitter officiellement ses fonctions le **7 juin 2019**.

Son successeur au poste **Boris Johnson** l'ancien maire de Londres a été officiellement investi premier ministre par la reine le **24 juillet 2019**, il promet de mettre en application le Brexit au **31 octobre 2019** coûte que coûte.

Le parlement britannique a jusqu'au **31 octobre 2019** pour **ratifier un accord de retrait** date qui représente désormais la sortie officielle du Royaume-Uni de l'UE. **Si un accord est ratifié**, le Royaume-Uni sortira de l'UE à cette date et la période de transition entrera alors en vigueur. En revanche, **si l'accord de retrait n'est toujours pas ratifié** au moment de l'échéance, le Royaume-Uni sortira de l'UE sans période de transition et donc d'une façon désordonnée qui entraînera **l'arrêt application du droit de l'UE au Royaume-Uni** à compter du **1^{er} novembre 2019** (67).

L'impact du Brexit sur les soins de santé en Europe a été mesuré par une étude publiée par « **The Lancet** », une revue scientifique médicale britannique. Dans cette étude, il est fait mention des **Réseaux Européens de référence (ERN)** et de leur inquiétude concernant les accords réciproques de prise en charge entre l'UE et le Royaume-Uni, ainsi que les conséquences post-Brexit de la perte de ces mesures. Les ERN ont pour objectif de faciliter l'accès aux soins de santé pour les patients atteints de maladies rares et le Brexit pourrait constituer un obstacle à la poursuite de leurs actions (68).

Effets sur la santé :

Si **l'accord de retrait** entre l'UE et le Royaume-Uni est **approuvé**, la prise en charge des soins médicaux à l'étranger par le biais de la carte européenne d'assurance maladie sera

maintenue jusqu'au 31 décembre 2020. L'évolution de la situation par la suite dépendra de ce qui aura été spécifié dans les accords futurs entre l'UE et le Royaume-Uni.

Dans le cas où **aucun accord** n'est signé **entre les deux parties**, le Royaume-Uni quittera l'UE et les droits européens dont les voyageurs pouvaient bénéficier jusqu'à présent au Royaume-Uni ne s'appliqueront plus (69).

L'UE souhaite maintenir de bons rapports avec le Royaume-Uni pour éviter qu'il y ait des perturbations trop importantes notamment au niveau des accords commerciaux entre les deux parties.

Conséquences pour les patients atteints de maladies rares :

EURORDIS a confirmé sa volonté de poursuivre la collaboration avec **Rare Disease UK** et **Genetic Alliance**. L'objectif est d'éviter que les patients souffrant de maladies rares pâtissent de ce changement (70).

L'ANSM a également essayé de mesurer l'impact que ce changement pourrait avoir sur l'approvisionnement en médicaments commercialisés ou faisant l'objet d'études cliniques au Royaume-Uni. Lorsque le Royaume-Uni aura quitté l'UE, le pays sera considéré comme un pays tiers à l'UE, ce qui signifie que **la réglementation communautaire ne s'appliquera plus sur le territoire britannique**. Cela implique qu'un certain nombre d'activités relatives aux produits de santé ne pourront plus être réalisées sur le sol britannique, puisqu'elles sont supposées avoir lieu dans un État membre de l'UE. L'ANSM a donc vivement suggéré aux opérateurs de prendre les mesures nécessaires pour se préparer à cette mutation avant la sortie officielle du Royaume-Uni de l'UE.

Les médicaments

Les modalités qui s'appliquent à l'importation des **matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)** dans les pays tiers sont énoncées dans les textes européens transposés en France et inscrits dans le **CSP**. Il y a des précisions pour les **substances actives** et les **excipients**.

Concernant **les substances actives** : leur importation du Royaume-Uni implique l'attestation par le pays importateur (Royaume-Uni) de **l'équivalence des bonnes pratiques de fabrication** applicables à l'établissement concerné à celles en vigueur dans l'UE. Cela implique également que l'établissement de fabrication fait l'objet d'inspections régulières, répétées et inopinées.

À savoir que tous les établissements faisant venir une substance active du Royaume-Uni, se doivent de s'enregistrer auprès de l'ANSM en tant qu'importateur et en avoir obtenu l'autorisation.

Pour ce qui est des **excipients** : l'importation d'excipients du Royaume-Uni ne nécessite pas la présentation de documents du pays exportateur (Royaume-Uni) aux autorités compétentes en France. Cependant, les établissements qui importent des excipients doivent tout de même être inscrits en tant que pays importateur auprès de l'ANSM.

Les essais cliniques

La sortie du Royaume-Uni de l'UE implique qu'à partir de la date de retrait, les règles de l'UE sur la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain et en particulier la **directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001** concernant l'harmonisation de la législation au niveau des **BPC** ne s'appliqueront plus au Royaume-Uni. Cette directive sera abrogée par le **règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014**.

Les conséquences au niveau de la fourniture de médicaments expérimentaux sont que l'importation de médicaments expérimentaux dans l'UE sera soumise à la possession d'une autorisation. Le titulaire de l'autorisation devra être relié directement à une « **personne qualifiée** » au sein de l'UE qui aura la responsabilité de veiller à ce que chaque lot de fabrication d'un médicament expérimental ait été fabriqué et contrôlé selon des normes de **BPF** au moins équivalentes à celles prévues dans la réglementation de l'UE. Chaque lot de fabrication devra être conforme à l'autorisation d'essai clinique de la **directive 2001/20/CE**. **La réalisation de nouveaux essais dans l'UE n'est pas obligatoire si ces essais ont déjà été réalisés dans le pays tiers.**

Le promoteur d'un essai clinique devra être établi dans l'UE. À partir de la date de retrait, le promoteur établi au Royaume-Uni pour mener un essai clinique dans l'UE devra s'assurer qu'un promoteur est établi dans l'UE. S'il y a un changement au niveau du promoteur ou de son représentant légal il faudra le notifier aux autorités compétentes, dont le comité d'éthique qui devra être informé conformément à la **directive 2001/20/CE**.

Les dispositions du droit relatives aux essais cliniques dans l'UE prévoient la publication d'informations concernant les essais cliniques dans la base de données européenne des essais cliniques (**EudraCT**).

En ce qui concerne les **informations protocolaires**, les informations relatives aux essais se déroulant spécifiquement au Royaume-Uni ne seront plus transmises à **EudraCT** à partir de la date de retrait sauf dans le cas où l'étude fait partie d'un PIP ou que le Royaume-Uni est le seul pays où le protocole aura été présenté. Pour les informations relatives aux résultats, les essais cliniques réalisés au Royaume-Uni et achevés avant la date de retrait devront être publiés sur **EudraCT** dans le cas où la publication des résultats est supposée avoir lieu avant la date de retrait. Les résultats des essais cliniques qui auront été menés uniquement au Royaume-Uni et ceux des essais multinationaux menés lorsque le Royaume-Uni était le seul EM de l'UE/EEE devront être publiés sur EudraCT (71).

À partir de la date de retrait du Royaume-Uni, ces règles s'appliqueront aux importations au sein de l'UE pour tout ce qui concerne les médicaments expérimentaux provenant du Royaume-Uni. La date de sortie et les accords entre l'UE et le Royaume-Uni sont toujours en discussion à l'heure actuelle (72).

CONCLUSION

Actuellement on compte **plus de 7000 maladies rares** à travers le monde et **95%** d'entre elles ne possèdent **pas encore de traitement**. Les maladies rares sont pour la plupart d'origines génétiques et métaboliques, ce qui en fait des maladies compliquées à diagnostiquer et à traiter. Si l'on ajoute à cela le fait que le nombre de patients atteints d'une maladie rare en particulier est souvent très faible, on se retrouve avec plusieurs difficultés à gérer. L'urgence sanitaire que constituent ces maladies a été à l'origine de plusieurs **mesures réglementaires, associatives et financières** pour tenter de les combattre. La recherche clinique sur les maladies rares rencontre de nombreux obstacles malgré les avancées qui ont été faites dans le développement de médicaments orphelins, avancées que l'on doit en majeure partie à la réglementation en vigueur qui encadre le développement de médicaments orphelins.

La motivation des industriels à se lancer dans le développement de ce type de médicaments a évolué positivement avec l'arrivée du « **règlement européen sur les médicaments orphelins** » en **janvier 2000**. Ils sont plus disposés à prendre plus de risques, notamment grâce à l'accélération des procédures de mises sur le marché, les subventions pour la recherche et l'exonération partielle ou totale des redevances aux autorités compétentes, qui sont autant d'avantages qui ont permis de faire augmenter considérablement les initiatives de recherches chez les industriels dans le domaine des maladies rares. Plusieurs **plans nationaux maladies-rares** ont été mis en œuvre à travers l'Europe avec des objectifs

spécifiques pour accélérer la prise en charge, la prévention et le traitement des patients atteints de maladies rares. Parmi ces objectifs, il y a la volonté de créer des plateformes d'information dans le but d'améliorer le diagnostic et de coordonner les actions de santé. **Orphanet** est la principale source d'information que l'on ait sur les maladies rares en Europe et aussi la plus complète.

Concernant la **fixation des prix des génériques de médicaments orphelins** ayant été étendus à de nouvelles indications orphelines et destinés à l'adulte comme à l'enfant, il sera nécessaire à l'avenir de **fixer des prix acceptables** qui donneront accès à tous les patients atteints de maladies rares à des traitements innovants. Les autorités compétentes en charge de la **fixation des prix** en France (Commission de transparence, **CEESP**, **CEPS**) et en particulier le **CEESP** qui est chargé de donner un avis sur le **rapport coût-efficacité** des médicaments devra émettre un avis sans influence des laboratoires pharmaceutiques qui essaieront de maximiser leurs profits au détriment de la santé humaine.

Le **séquençage des gènes** et d'autres avancées scientifiques dans le **développement de tests diagnostiques** ont déjà permis de faire beaucoup de progrès dans le dépistage des maladies rares, même si la France affiche toujours un retard considérable en matière de DNN. La création d'observatoires pour certaines maladies rares permet de sensibiliser le public à l'enjeu que constituent ces maladies et d'améliorer les connaissances que la population et les professionnels de santé ont sur ces pathologies. Il existe énormément de maladies rares pour lesquelles on possède encore des connaissances limitées.

Le **7 janvier 2019**, un **nouveau règlement** a été publié au JO de l'UE : **le règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018** modifiant le **règlement (CE) no 726/2004** relatif aux médicaments à usage **humain** et à usage **vétérinaire**, le **règlement (CE) no 1901/2006** relatif aux médicaments à usage **pédiatrique** et la **directive 2001/83/CE** instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cependant, les changements qui y sont apportés sont minimes et ne portent pas sur l'ajout de mesures incitatives au règlement relatif au développement de médicaments orphelins et au règlement pédiatrique.

Aujourd'hui, les maladies rares sont considérées comme une **opportunité d'innovation et de monopole** pour les laboratoires et les structures de recherche et l'idée de l'adoption d'un nouveau texte réglementaire amélioré pour le développement de médicaments orphelins reste encore en suspens. De nombreuses évolutions sont attendues dans les années à venir en termes de prise en charge et de traitement des maladies rares dans toutes les tranches d'âge de la population mondiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Réservés I-TD. Orphanet: À propos des maladies rares [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
2. La définition des maladies rares | Fondation maladies rares [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/>
3. Maloteaux JM. Orphan drugs and rare diseases. :48.
4. Caractéristiques des maladies rares :: Alliances Maladies Rares :: Suisse [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.proraris.com/fr/caracteristiques-maladies-rares-23.html>
5. Historique [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/historique/>
6. Le dépistage néonatal | afdphe.org [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.afdphe.org/depistage/introduction>
7. Home [Internet]. ISNS. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.isns-neoscreening.org/>
8. Maladies rares : améliorer et harmoniser le diagnostic et le traitement [Internet]. egora.fr. 2018 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/medecine-interne/36781-maladies-rares-ameliorer-et-harmoniser-le-diagnostic-et-le>
9. Chalumeau M, Treluyer J, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child [Internet]. déc 2000 [cité 10 mars 2019];83(6):502-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/>
10. Prise en charge des maladies rares: des budgets qui inquiètent [Internet]. L'Express.fr. 2018 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualites/1/societe/prise-en-charge-des-maladies-rares-des-budgets-qui-inquietent_1987610.html
11. Financement des centres de référence « maladies rares » - Sénat [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180303589.html>
12. Médicaments orphelins [Internet]. AFMPS. 2016 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments_orphelins
13. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 janv 22, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
14. Du procès au code de Nuremberg: principes de l'éthique biomédicale | article | Espace éthique/Ile-de-France [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.espace-ethique.org/ressources/article/du-proc%C3%A8s-au-code-de-nuremberg-principes-de-l%E2%80%99C3%A9thique-biom%C3%A9dicale>
15. La Déclaration universelle des droits de l'Homme [Internet]. Bienvenue sur le site de la Ligue des droits de l'Homme. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.liguedh.be/publications/la-declaration-universelle-des-droits-de-lhomme/>
16. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>
17. Déclaration de Manille [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <http://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/548310>
18. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E6(R1). Current Step 4 version, dated 10 June 1996. (including the Post Step 4 corrections). The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/m/abstract/Js22154en/>
19. Assemblée générale des Nations Unies [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/ga/>
20. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur:

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA

21. RESERVES IU--TD. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_JAP

22. Barbar M. Le concept de « santé publique » devant l'OMC face au « droit à la santé » de l'OMS : le cas des médicaments génériques. :203.

23. Boudreaux S, Broussard L. School Nurses' Perceived Barriers and Perceptual Influences When Implementing AED Programs. J Sch Nurs Off Publ Natl Assoc Sch Nurses. 15 oct 2018;1059 840518805822.

24. DGOS. Les maladies rares [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>

25. Handicap.fr. Maladies rares : un 3ème plan national est enfin lancé ! [Internet]. Handicap.fr. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://informations.handicap.fr/art-plan-maladies-rares-875-10981.php>

26. Lancement du 3ème Plan National Maladies Rares (PNMR3) [Internet]. Orkid. 2018 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.filiereorkid.com/lancement-du-3eme-plan-national-maladies-rares-pnmr3/>

27. La Luss | Thèmes Maladies rares [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.luss.be/themes/maladies-rares/>

28. Les grandes avancées - En 50 ans, les maladies rares sont sorties de l'ombre / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://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>

29. pharma.be [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.pharma.be/fr/component/library/library/122-maladies-rares-un-defi-complexe-lance-a-la-recherche-et-a-la-societe.html>

30. Les lois [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/politiques-de-sante/les-lois/>

31. Les laboratoires pharmaceutiques engagés dans la recherche sur les maladies rares [Internet]. CRIP. 2014 [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://lecrip.org/2014/03/31/les-laboratoires-pharmaceutiques-engages-dans-la-recherche-sur-les-maladies-rares/>

32. GIS - Institut des maladies rares [Internet]. Institut des maladies rares; Disponible sur: http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=11761

33. Anonymous. Key documents [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers/key-document>

34. summary-european-medicines-agencys-annual-report-2006_fr.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/summary-european-medicines-agencys-annual-report-2006_fr.pdf

35. Maladies rares et médicaments orphelins en belgique et dans l'union européenne: où en est-on ? | Louvain Médical [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/maladies-rares-et-medicaments-orphelins-en-Belgique-et-dans-lunion-europeenne-ou-en-est>

36. DICOM_Lisa.C. Les médicaments orphelins [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>

37. Priorités et perspectives d'Eurordis pour 2014 [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/news/priorites-et-perspectives-d-eurordis-pour-2014>

38. 46% de nouveaux médicaments orphelins: de quoi justifier un prudent optimisme [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://fr.actualites/socio-professionnel/46-de-nouveaux-medicaments-orphelins-de-quoi-justifier-un-prudent-optimisme.html>

39. Libre.be L. Près de 30 médicaments « hautement innovants » ont été remboursés en 2017 [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lalibre.be/actu/sciences-sante/pres-de-30-medicaments-hautement-innovants-ont-ete-rembourses-en-2017-5ab4e882cd709bfa6af2eed1>
40. Les plans nationaux maladies rares [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/plans-nationaux-maladies-rares.html>
41. HCSP. Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 mars [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65>
42. HCSP. Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 mars [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>
43. pnds_texte__epilepsie_myoclonique_nourisson_mai_2019.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_texte__epilepsie_myoclonique_nourisson_mai_2019.pdf
44. EURORDIS - La voix des patients atteints de maladies rares en Europe [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/content/un-plan-national-contre-les-maladies-rares-au-portugal>
45. Europe : 22 avis positifs pour de nouveaux médicaments orphelins [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2016/07/Europe-22-avis-positifs-pour-de-nouveaux-medicaments-orphelins.aspx>
46. Brochure+zeldzame+ziekten+low+digital+use+FR.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://static1.squarespace.com/static/54d1e36ae4b02ef3bcbe29ef/t/566952bb9cadb6552c22f02b/1449743035609/Brochure+zeldzame+ziekten+low+digital+use+FR.pdf>
47. fondation-fr-2015-1.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2016/08/fondation-fr-2015-1.pdf>
48. Développement des médicaments en pédiatrie - PDF [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/9980346-Developpement-des-medicaments-en-pediatrie.html>
49. RESERVES IU-TD. Orphanet: Sclérose latérale amyotrophique [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=803
50. RESERVES IU-TD. Orphanet: Essais cliniques [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials.php?lng=FR&data_id=132184&Nom%20d
51. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005413-23/BE#B>
52. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2018.1426770>
53. Cytokinetics annonce des résultats négatifs de VITALITY-ALS | Ligue SLA Belgique asbl [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://als.be/fr/Cytokinetics-annonce-resultats-negatifs-VITALITY-ALS>
54. Cheillan DD. Le dépistage néonatal en France en 2018. :42.
55. Maladies rares : moins d'errance diagnostique grâce aux technologies de séquençage haut débit [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.reseau-chu.org/article/maladies-rares-moins-derrance-diagnostique-grace-aux-technologies-de-sequencage-haut-debit/>
56. Handicap.fr. Dépistage néonatal des maladies rares : un retard français [Internet]. Handicap.fr. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://informations.handicap.fr/a-depistage-neonatal-maladies-rares-retard-11611.php>
57. EUR-Lex - 52017DC0626 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52017DC0626>
58. Cancer CM pour E et. Amélioration du règlement pédiatrique : la résolution adoptée [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.carennews.com/fr/news/6725-amelioration-du-reglement-pediatrique-la-resolution-adoptee>

59. SIOPE-CRUK-Unite2Cure Press Release: European Cancer Community Welcomes European Parliament Support for Children with Cancer [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://us8.campaign-archive.com/?u=1161b808b4a4d66a342b3e72e&id=0d979e29f7>
60. Maladies rares - Santé 2030.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-04/Maladies%20rares%20-%20Sant%C3%A9%202030.pdf>
61. Médicaments orphelins souvent trop chers [Internet]. www.test-achats.be. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.test-achats.be/sante/maladies-et-medicaments/medicaments/news/medicaments-orphelins>
62. Essai clinique interventionnel non commercial ou académique | Hôpital Erasme [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/etudes-cliniques/dossier-de-soumission/projet-academique-4>
63. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=promoteur+non+commercial
64. Une nouvelle réglementation européenne en 2019 [Internet]. *Le Soir Plus*. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://plus.lesoir.be/161375/article/2018-06-07/une-nouvelle-reglementation-europeenne-en-2019>
65. Maladies rares [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/maladies-rares-0>
66. Libre.be L. Brexit: l'Agence européenne des médicaments quitte Londres [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lalibre.be/actu/international/brexit-l-agence-europeenne-des-medicaments-quitte-londres-5c364d029978e2710e8957ed>
67. le brexit, c'est quoi ? [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://brexit.gouv.fr/sites/brexit/accueil/le-brexit-cest-quoi.html>
68. Brexit: comment peut-il affecter la santé et les services de santé au Royaume Uni [Internet]. CUTIS LAXA INTERNATIONALE. 2018 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cutisla.org/fr/brexit-comment-peut-il-affecter-la-sante-et-les-services-de-sante-au-royaume-uni/>
69. Si je me rends au Royaume-Uni pour un court séjour, puis-je toujours bénéficier de soins de santé sur place grâce à ma carte européenne d'assurance maladie ? [Internet]. Service public fédéral Affaires étrangères. 2019 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://diplomatie.belgium.be/fr/brexit/faq/soins_de_sante
70. Brexit: qu'est-ce que cela signifie pour les patients atteints de maladies rares ? | Ligue SLA Belgique asbl [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://als.be/fr/Brexit-qu-est-ce-que-cela-signifie-pour-patients-maladies-rares>
71. Brexit /conséquences pour les opérateurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/(offset)/0)
72. Les députés britanniques votent pour un report du Brexit d'au moins trois mois [Internet]. *Le Soir*. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lesoir.be/212368/article/2019-03-14/les-deputes-britanniques-votent-pour-un-report-du-brexit-dau-moins-trois-mois>

GLOSSAIRE

ADPIC	Accords sur les aspects de Droits de Propriété Intellectuelle dans le Commerce
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence Nationale de la Recherche
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CE	Commission européenne
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CIM	Classification Internationale des maladies
CIOMS	The Council for International Organizations of Medical Sciences
COSPRO	Comité de Suivi et de Prospective
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DNN	Dépistage néonatal
EEE	Espace Economique Européen
EI	Effet indésirable
EIG	évènement indésirable grave
EM	État membre
EMA	Agence Européenne du Médicament
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuPFI	European Paediatric Formulation Initiative
FDA	Food and Drug Administration
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
ICH	International Conference on Harmonization
IRDiRC	The International Rare Diseases Research Consortium

INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
JO	Journal Officiel
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subheadings
MHLW	Minister of Health, Labor and Welfare
MHM	Maladies héréditaires métaboliques
MPUP	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NDA	New drug Application
ODA	Orphan Drug Act
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMS	Organisation mondiale de la santé
OOPD	Office of Orphan Products Development
OPRS	Organisation for Pharmaceutical Safety and Research
PDCO	Paediatric Committee (Le comité pédiatrique)
PED	Pays en voie de développement
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PIP	Plan Investigation Pédiatrique
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PNDS	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan national maladies rares
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNOMED CT	Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms
UE	Union Européenne
UMLS	Métathesaurus de l'Unified Medical Language System

Résumé

Titre du Mémoire : ***La recherche clinique sur les maladies rares : contraintes de mise en place et perspectives d'évolution***

Maladies rares, recherche clinique, médicaments orphelins, réglementation, Europe, contraintes, évolution

À l'heure actuelle, nous savons que seulement 5% des maladies rares connues bénéficient d'un traitement autorisé à travers le monde. Un pourcentage très bas si l'on tient compte des quelque 7000 maladies rares recensées aujourd'hui. Le développement de médicaments orphelins destinés à l'adulte comme à l'enfant est devenu un enjeu de santé publique majeur en Europe et les difficultés sont nombreuses, notamment au niveau du diagnostic, de la prise en charge des patients mais aussi de la conduite d'essais cliniques. En 1999, un règlement encadrant la recherche et le développement de médicaments orphelins a été adopté et, depuis 2005, plusieurs plans nationaux maladies rares ont été lancés en Europe. Par le biais d'actions menées à l'échelle nationale et internationale, les autorités compétentes ont réussi à améliorer la recherche dans ce domaine depuis quelques années. Aujourd'hui, la prise en charge des maladies rares a beaucoup évolué ; de plus en plus d'essais cliniques sont menés pour développer des médicaments innovants. Le bilan des résultats obtenus suite à la mise en place de ces mesures a permis de dégager les perspectives d'évolution de la recherche sur les maladies rares. La coordination des actions des différents acteurs de santé publique et de la recherche clinique permettra d'apporter des améliorations supplémentaires pour les années à venir dans la prise en charge des maladies rares.

Mots-clés : **Maladies rares, recherche clinique, médicaments orphelins, contraintes, évolution**

Abstract

Title of the dissertation: ***Clinical research on rare diseases: constraints of setting up and perspectives of evolution***

Rare diseases, clinical research, orphan drugs, regulation, constraints, evolution

At present, we know that only 5% of known rare diseases are treated worldwide. A very low percentage if we consider some 7000 rare diseases identified today. The development of orphan medicinal products for adults and children has become a major public health issue in Europe and the difficulties are numerous, particularly in terms of diagnosis, patient management but also the conduct of clinical trials. In 1999, a regulation that frames the research and development of orphan drugs was adopted and, since 2005, several national rare disease plans have been launched in Europe. Through national and international action, the competent authorities has been able to improve research in this field in the past few years. Today, the management of rare diseases has evolved considerably; more and more clinical trials are being conducted to develop innovative medicines. The assessment of the results obtained following the implementation of these measures made it possible to identify the prospects for the evolution of research on rare diseases. Coordination of the actions of the various public health actors and clinical research will make it possible to make additional improvements for the years to come in the management of rare diseases.

Key-words: **Rare diseases, clinical research, orphan drugs, regulation, Europe, constraints, evolution**