

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 28 avril 2025

Par Mme SOCKALINGUM Adélaïde

**LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE DANS LES MALADIES
RARES : UN DILEMME ENTRE INNOVATION THERAPEUTIQUE ET
ACCES AUX SOINS**

**2,5 MILLIONS D'EUROS LA DOSE : LE CAS DU LIBMELDY® DANS LE
TRAITEMENT DE LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE**

Membres du jury :

Présidente : Mme PERROY Anne-Catherine, Professeure des Universités (PU) en Droit et Economie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice, conseillère de thèse : Mme BANTUBUNGI-BLUM Kadiombo, Maîtresse de Conférences des Universités (MCU) en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme HAMOUDI-BEN YELLES Chérifa-Mounira, Maîtresse de Conférences des Universités (MCU) en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme HOMA Mégane, Docteure en Neurosciences, Référente Clinique et Scientifique, Cousin Surgery (59117, Wervicq-Sud)

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/126

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/126

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/126

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	ÉriFc	Droit et Economie pharmaceutique	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/126

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/126

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/126

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/126

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/126

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/126

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/126

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/126

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement,

Madame Kadiombo BANTUBUNGI-BLUM, Maîtresse de Conférences des Universités, qui a encadré ce travail de thèse à travers son rôle de directrice et conseillère. Merci de vous être investie dans ce sujet autant que je l'ai été. Vous avez fait preuve d'une grande rigueur dans vos commentaires, vos retours m'ont été d'une grande aide, toujours constructifs et détaillés, et vos conseils très précieux. Ce fut un véritable plaisir que de travailler conjointement.

Madame Anne-Catherine PERROY, Professeure des Universités : merci d'avoir accepté de présider ce jury et d'être parmi nous lors de ma soutenance. Malgré les contraintes organisationnelles vous avez su vous rendre disponible et réactive à toutes les étapes de ce projet. Merci. J'espère que ce travail de thèse vous plaira de la même façon qu'il vous a intéressé.

Madame Chérifa-Mounira HAMOUDI-BEN YELLES, Maîtresse de Conférences des Universités, qui tient le rôle d'assesseure. Votre présence au sein de ce jury me tenait particulièrement à cœur. Je voulais vous remercier à ma manière pour votre encadrement et votre bienveillance durant ces années en filière industrie. Vous avez été d'un grand soutien.

Madame le Docteure Mégane HOMA, que dire. J'avais en tête depuis les premiers mois de stage chez Cousin Surgery que j'allais te proposer de faire partie de ce jury. On était alors en avril 2023. Il a fallu que je garde le secret quelque temps (2 ans), car nous voilà réunies le 28 avril 2025, où tu représentes le membre extérieur de mon jury de thèse. Merci, au-delà d'être une collègue en or, de faire partie de mon cercle plus proche. Merci pour les premières visites de monitoring, les premiers rapports écrits, le premier congrès EHS 2024 à Paris, merci pour les pauses déjeuners, les déplacements partout en France et bien plus encore. Merci pour ta pédagogie, ta patience et ta douceur, ma Meggie.

J'aimerais également remercier les amis qu'on ne choisit pas : ma famille.

Papa, pour tout ce que tu fais pour nous, depuis toujours. Tu es un véritable exemple pour moi et pour tout ceux qui croisent ton chemin. Ton parcours est inspirant, si inspirant que je ne manque jamais de le raconter quand on me demande : « Comment a-t-il fait pour en arriver là ? ». Merci de nous avoir donné les clés pour réussir, tu as été un papa dur avec moi, mais ça m'a permis d'avancer, et maintenant je comprends pourquoi tu l'as fait. Merci pour l'éducation que tu nous as donné, la discipline, la résilience, l'ambition. C'est aussi grâce à toi que j'ai choisi les études de Pharmacie, ehhh oui ! Je ne connaissais pas ce domaine, et une fois encore, tu as visé juste. Merci d'être présent depuis le début et encore aujourd'hui, je sais que je peux compter sur toi, et ça, ça vaut de l'or. Je t'aime papa.

Maman, ton parcours m'inspire tout autant. Tu es l'exemple d'une femme forte, qui se bat chaque jour. La vie n'a pas été facile avec toi, et nous, on a essayé d'être là, comme on pouvait. Merci pour ton soutien indéfectible malgré ce que tu traverses, merci d'être là dans chacune des étapes de ma vie, merci pour tout l'amour que tu nous donnes, tu es une maman merveilleuse. J'espère que tu es fière de moi et que ce moment fera partie de tes souvenirs les plus joyeux. Je t'aime maman.

Nanou, ma grande sœur, la meilleure amie qu'on ne choisit pas et celle qu'on aura pour la vie. Je suis si fière de la femme que tu es. Tu es mon exemple au quotidien et depuis toujours. Merci d'être celle qui me rassure, m'accompagne dans chacune des étapes de ma vie, me conseille sur tous les sujets et m'inspire. J'ai de la chance d'avoir une grande sœur comme toi. Je t'aime.

Peter, mon grand frère. L'époque où nos chambres étaient voisines me manque. Les Monopoly en douce, c'était la belle époque. Je suis si fière de ton parcours et très contente que tu aies trouvé une voie dans laquelle tu t'épanouis pleinement. Merci d'être le grand frère que tu es - un poil arrogant, mais toujours là quand j'en ai besoin. Je t'aime.

Mon samou, mon petit frère plus grand que moi...Tu es loin aujourd'hui mais tu n'as jamais été plus présent dans mes pensées qu'en ce grand jour. C'est beau de te voir partir et vivre tes rêves, sans limite. Je suis fière de toi, de ta liberté, de ta prise de recul avec les codes de la société et de ton intelligence avec la vie. Je te souhaite de réussir tes projets les plus dingues et d'être heureux, quelle que soit tes choix. Je t'aime.

Mon love, merci pour tout. Tu es un partenaire formidable, j'ai l'impression qu'avec toi, tout est plus simple. Merci pour ton soutien dans tous mes projets, quelle que soit leur nature. Merci pour ta douceur qui tempère mon caractère amer, merci d'être l'oreille attentive qui capte mes émotions et la bouche qui conforte mon cœur. Je t'aime.

A mes amis, merci.

Ma petite Eva. Il faudrait bien plus de lignes que n'en comporte cette thèse pour balayer tout ce que nous avons pu vivre ensemble. De la 6^{ème} au collège à la 6^{ème} année de Pharma, tu as été mon binôme de TP, mon binôme de Ronéo, ma partenaire de danse, de révision, de sorties...Toutes ces années ont été bien plus simples, bien plus drôles et bien plus spéciales à tes côtés. Je suis fière de toi, fière de tout ce que tu entreprends. Je serais toujours à tes côtés, quelle que soit la distance qui nous sépare. J'ai hâte de voir ce que nous réserve la suite. Love you.

Ma Cha, merci d'être présente encore aujourd'hui malgré la distance, les études, les examens...Je suis fière de la femme que tu deviens. Merci de faire partie de mes amis.

Ma Laura. Encore une femme dont je suis fière. Ton indépendance me fascine autant que ta réussite, je suis si reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Merci pour tout.

Emi, ma chère Emi. Merci d'avoir parcouru plus de 900 km pour être présente aujourd'hui. Ça me touche beaucoup. Je suis fière de toi et de ton parcours.

Anaïs, on va faire de grandes choses ! Merci d'être toujours partante que ce soit pour un cours de HeelsDanse ou une séance de sport. Tu es une femme de caractère et avec beaucoup d'ambitions. Je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprendras.

Elise, bientôt le Japon ! C'était ton rêve et je t'entends encore dire, il y a 5 ans : « Quand on aura terminé ces études, viens, on part ? ». Comment refuser ? Merci d'être la personne que tu es. Ce voyage sera une belle conclusion à nos années d'études.

Ma petite Maëlle, merci d'avoir été ma best collègue ever chez Cousin. Nos habitudes me manquent mais j'ai l'espoir qu'on se retrouvera un jour, qui sait ?

Candice, Dana, Amélie, Chloé, Eme, Cécé, Adam, Lou... à tous mes amis de fac ! Merci d'avoir rendu ces années plus belles, plus drôles, pleines d'émotions et de rebondissements. Je suis fière de vos parcours respectifs, vous m'inspirez tous à votre manière.

Mathilde, merci d'avoir été la tutrice géniale que tu es chez Cousin Surgery. Tu m'as beaucoup apporté que ce soit sur le plan professionnel ou personnel. Merci pour tout.

Enfin, j'aimerais remercier tous les **professeurs et professionnels de santé** qui ont encadré mon parcours universitaire et professionnel, de près ou de loin. Merci à tous d'avoir nourri cette passion que j'exprime à l'égard du médicament, de l'innovation thérapeutique, du conseil au patient... J'ai le sentiment d'avoir été formée avec rigueur et discernement afin d'être le Docteur en Pharmacie que j'ai toujours rêvé d'être. Merci.

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	5
Avant-propos	7
PARTIE 1.....	9
I. Maladies rares et médicaments orphelins	9
A. Définitions des maladies rares	9
B. Les médicaments orphelins dans les maladies rares	9
II. Médicaments de thérapie innovante	13
A. Définition	13
PARTIE 2.....	16
I. Facteurs limitants au développement de MTI dans les maladies rares	16
A. Facteurs limitants spécifiques aux MO	16
B. Facteurs communs aux MO et MTI	18
II. Mesures incitatives au développement de MTI dans les maladies rares en Europe	19
A. Incitations spécifiques aux MO	19
B. Incitations spécifiques aux MTI	23
C. Incitations communes aux MO et MTI	33
PARTIE 3 : Cas du LIBMELDY® dans la leucodystrophie métachromatique	38
I. La leucodystrophie métachromatique	38
A. Causes	38
B. Physiopathologie	39
C. Manifestations cliniques selon les formes/phénotypes	40
D. Diagnostic	42
E. Diagnostic différentiel	43
F. Prise en charge actuelle	43
II. Le LIBMELDY®, un espoir prometteur dans la leucodystrophie métachromatique	46
A. Fabrication, administration et posologie du LIBMELDY®	46
B. Données cliniques d'efficacité	50
C. Autorisation de mise sur le marché, remboursement, prix	60
D. Voie d'accès au marché	67
E. Etat des lieux des MTI dans les maladies rares ayant une AMM centralisée	73
Discussion	90
Conclusion	92
Bibliographie	93
Annexes	104

Liste des abréviations

MTI	Médicament de Thérapie Innovante
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
UE	Union Européenne
CE	Communauté Européenne
FDA	Food and Drug Administration
NORD	National Organization for Rare Disorders
OOPD	Office of Orphan Products Development
COMP	Committee for Orphan Medicinal Product
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
MARRVEL	Model organism Aggregated Resources for Rare Variant ExpLoration
UDN	Undiagnosed Diseases Network (Réseau des Maladies Non Diagnostiquées)
AFM-Téléthon	Association Française pour la Myopathie
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MO	Médicament Orphelin
EEE	Espace Economique Européen
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
PME	Petites et Moyennes Entreprises
TLR	Technology Readiness Level
ITF	Innovation Task Force
IA	Intelligence Artificielle
PRIME	PRiority MEDicines
CAT	Committe for Advanced Therapies (Comité des Thérapies Innovantes)
CHMP	Committe for Human Medicinal Product (Comité des Médicaments à usage Humain)
RMS	Reference Member State (Etat Membre de Référence)
CMS	Concerned Member State (Etat Membre Concerné)

MRFG	Mutual Recognition Facilitation Group (Groupe de Coordination)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
DTC	Document Technique Commun
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CT	Commission de la Transparence
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
NIE	Note D'Intérêt Economique
JORF	Journal Officiel de la République Française
MLD	Metachromatic Leucodystrophia (Leucodystrophie métachromatique)
ARSA	Arylsulfatase A
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
CSM	Cellule Souche Mésenchymateuse
BHE	Barrière Hémato Encéphalique
TRE	Thérapie de Remplacement Enzymatique
CS	Cellule Souche
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
GCSH	Grefe de Cellules Souches Hématopoïétiques
HAL	Human Antigen Leucocyt (Antigène Leucocytaire Humain)
GVHD	Graft Versus Host Disease (Maladie du Greffon contre l'Hôte)
CSPH	Cellules Souches et Progénitrices Hématopoïétiques
SPm	Sang Périphérique mobilisé
Kg	Kilogramme
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Facteur de Croissance des Colonies Granulocytaires)
VLV	Vecteur LentiViral
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADNc	ADN codant
SMAC	Conditionnement Sub-Myélo-Ablatif

MAC	Conditionnement Myélo-Ablatif
CUP	Compassionate Use Programme
HE	Hospital Exemption
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Cellules Mononuclées du Sang Périphérique)
GMFM	Gross Motor Function Measurement (Mesure de la fonction motrice globale)
QI	Quotient Intellectuel
QD	Quotient de Développement
VCN	Vitesse de Conduction Nerveuse
GHS	Groupes Homogènes de Séjour
ETS	Evaluation des Technologies de Santé
HAS	Haute Autorité de Santé
NIT	Note D'intérêt Thérapeutique
SEM	Service d'Evaluation du Médicament
SMR	Service Médical Rendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie
HT	Hors Taxes
AIB	Analyse de l'Impact Budgétaire
CA	Chiffre d'Affaires
TTC	Toutes Taxes Comprises
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultats
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Année de vie pondérée par la qualité)
AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
CPC	Cadre de Prescription Compassionnel
PEDS-DM	Parents' Evaluation of Developmental Status - Developmental Milestones
IND	Investigational New Drug

DRH	Dystrophie Rétinienne Héréditaire
ACL	Amaurose Congénitale de Leber
RP	Rétinite Pigmentaire
SMA	Amyotrophie Spinale
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LDGCB	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
LF	Lymphome Folliculaire
HGBL	Lymphome à Cellules B de Haut Grade
LDGCB	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
PMBCL	Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B
LCM	Lymphome à Cellules du Manteau
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Liste des figures

Figure 1 - Flux de travail entre les différents acteurs (patients, UDN, MOSC) (20).....	16
Figure 2 - Développement d'une molécule et propriété intellectuelle (27).....	22
Figure 3- Taux d'acceptation du PRIME en fonction des années entre 2016 et 2021 (30)	26
Figure 4 - Nature des thérapies ayant demandé le PRIME (à gauche) et bénéficiant du PRIME (à droite) (31)	26
Figure 5 - Désignations orphelines parmi les demandes et les octrois du PRIME (31).....	27
Figure 6 – Eligibilité, octroi du PRIME et demandes d'AMM (31)	28
Figure 7 - Taux de procédures accélérées octroyées selon le type de médicament en fonction du statut PRIME (30)	28
Figure 8 - Devenir de la procédure d'évaluation accélérée selon la nature du médicament pour les produits PRIME et non PRIME (25).....	29
Figure 9 - Temps d'évaluation active et d'arrêt d'horloge (en jours) pour les médicaments PRIME et non-PRIME (30).....	30
Figure 10 - Résultats de l'IRM observés dans la leucodystrophie métachromatique. (A) Bandes radiales hypointenses observées dans la substance blanche cérébrale hyperintense (ressemblant à de la peau de tigre) sur l'IRM axiale pondérée en T2. (B) Points hypointenses ressemblant à de la peau de léopard observés dans la même séquence au niveau du centrum ovale. (C) Points iso à hyperintenses observés dans la substance blanche cérébrale sur l'imagerie axiale pondérée en T1 (46)	42
Figure 11 - Caractéristiques démographiques de la population de patients (n=29) (51)	52
Figure 12 - Score moyen ajusté de la GMFM (%) à l'année 2 et 3 des patients traités et non traités par LIBMELDY® (IT : Infantile Tardive, JP : Juvénile Précoce).....	53
Figure 13 - Activité de l'ARSA, mesurée dans les PBMC, au départ et 2 ans après traitement chez les patients présymptomatiques et à symptômes précoces	55
Figure 14 - Activité de l'ARSA dans les PBMC au fil du temps et par sous-type de maladie (ensemble des données intégrées d'efficacité n=29) (58)	56
Figure 15 - Taux de survie et de décès chez les patients atteints de la forme infantile tardive, traités (A) et non traités (B).....	58
Figure 16 - Service Médical Rendu et taux de remboursement (63)	62

<i>Figure 17 - Niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (63)</i>	<i>62</i>
<i>Figure 18 - Résumé des étapes clés d'une spécialité pharmaceutique pour accéder au remboursement (67).....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 19 - Représentation d'une évaluation économique comparant une nouvelle stratégie, diagnostique ou thérapeutique, au standard de référence (68).....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 20 - Niveaux de score GMFC-MLD (74)</i>	<i>70</i>
<i>Figure 21 - Scores PEDS-DM de motricité et de langage et score GMFC-MLD en fonction de l'âge des 3 patients</i>	<i>71</i>
<i>Figure 22 - Remboursement du LIBMELDY® dans le monde (ELA International, 2024) (75)....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 23 - 27 MTI ayant reçu une AMM centralisée depuis 2009 (modifiée à partir du rapport de l'EMA de février 2025) (77).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 24 – Répartition des MTI avec une désignation orpheline ou non.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 25 – A) Taux de MTI avec une AMM maintenue ou retirée/non renouvelée. B) Statut des MTI (orphelins/non orphelins) parmi les AMM retirées/non renouvelées.....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 26 - Frise chronologique résumant les délais moyens relatifs à l'accès au marché des 20 MTI ayant une AMM centralisée</i>	<i>89</i>

Avant-propos

Les maladies rares, bien qu'individuellement peu fréquentes, concernent collectivement une proportion importante de la population mondiale. On estime qu'environ 300 millions de personnes en sont atteintes, représentant près de 5 % de la population (1). Bien que leur nombre soit estimé à plus de 6 000, un patient sur deux n'est pas diagnostiqué alors qu'il est atteint d'une maladie rare, et pour un quart d'entre eux, le diagnostic est établi après plus de cinq ans. Cette **errance diagnostique**, correspondant à l'intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et la date à laquelle le diagnostic est posé, est la première barrière cloisonnant l'accès équitable aux soins. Au-delà de cette problématique, une autre faille est encore très présente dans le secteur des maladies rares : la disponibilité d'une solution thérapeutique. Seulement 5 % de ces affections présentent un traitement curatif, alors que ce sont des maladies souvent sévères, invalidantes, à évolution progressive et à fort impact sur la qualité de vie des patients, dont 75 % sont des enfants(2).

Les récentes avancées scientifiques et médicales dans les domaines de l'immunologie, de la biologie moléculaire et cellulaire ou encore de la génétique ont favorisé l'émergence des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI), témoignant d'une transition majeure entre la médecine traditionnelle et la médecine de précision. Ces traitements, à la pointe de l'innovation thérapeutique, comprennent les thérapies géniques, les thérapies cellulaires somatiques, les produits issus de l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante(3). Contrairement à la plupart des traitements, qui visent souvent à soulager les symptômes, les MTI ont le potentiel de corriger les causes sous-jacentes des maladies génétiques, ouvrant ainsi la voie à des traitements curatifs, voire à une guérison complète. Cependant, les phases de recherche fondamentale sont longues et coûteuses, leur production exige des infrastructures ultra spécialisées, leur mise sur le marché est complexe, très régulée, et le remboursement est souvent difficile à obtenir, notamment en raison de l'hétérogénéité des systèmes de santé d'un pays à l'autre. Ainsi, face à cette errance diagnostique et à ce manque considérable de traitements curatifs dans les maladies rares, le développement de MTI dans ces affections semble s'inscrire comme une solution révolutionnaire... mais à quel prix ?

Dans ce travail de thèse, nous définirons tout d'abord les termes de notre sujet, à savoir les maladies rares et les MTI. Ensuite, nous aborderons les limites au développement des MTI dans les maladies rares et ferons le parallèle avec les mesures adoptées à l'échelle européenne afin d'inciter les industries de santé à initier la recherche et le développement dans ces indications. Enfin, nous illustrerons notre propos à travers le cas du LIBMELDY®, un médicament de thérapie génique à indication orpheline, afin de mettre en évidence les facteurs limitants ou, au contraire, favorables à son développement. Nous terminerons ce travail de thèse par un état des lieux des MTI ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée dans une indication rare, qui mettra en lumière certaines données telles que la voie d'accès au marché européen, le temps d'attente avant le remboursement ou encore l'obtention du prix désiré par l'industriel.

PARTIE 1

I. Maladies rares et médicaments orphelins

A. Définitions des maladies rares

Bien qu'elles soient estimées à plus de 6000 à travers le monde, les maladies rares sont encore aujourd'hui sujettes à des disparités concernant leur terminologie(1). En effet, selon une revue systématique de Trevor Richter et al. réalisée en 2015(4), même si la plupart des agences de santé incluent la dimension de « prévalence » de la pathologie dans cette définition, quelques-unes prennent en compte des critères plus particuliers tels que la mise en jeu du pronostic vital, l'existence d'alternatives thérapeutiques, le caractère héréditaire ou encore la gravité de la maladie.

Aux **Etats-Unis d'Amérique**, la définition d'une maladie rare figure dans l'amendement de 1984 qui apporte des précisions à l'« *Orphan Drug Act* », la « *Loi sur les médicament orphelins* » adoptée en 1983 visant à promouvoir la recherche et la mise à disposition de médicaments dans les maladies rares. Cet amendement définit une maladie rare comme « *toute maladie ou affection qui touche moins de 200 000 personnes ou qui touche plus de 200 000 personnes et pour laquelle il n'est pas certain que les coûts de recherche, de développement et de mise sur le marché d'un traitement dans cette maladie ou affection soient couverts par les ventes de ce traitement* ». Sur ce territoire, la prévalence de cette affection est fixée à 7,5/10 000(5).

Au sein de l'**Union Européenne** (UE), la définition d'une maladie rare est précisée par le Parlement et le Conseil Européen le 29 avril 1999 et figure alors dans le règlement européen (DÉCISION N° 1295/1999/CE)(6). Ainsi, dans la Communauté Européenne (CE), une affection peut être qualifiée de « rare » si elle touche moins de 5 personnes sur 10 000(7).

C'est dans ce contexte disparate que la notion de « médicament orphelin » est apparue, pour faire référence aux médicaments ayant une indication dans une maladie rare.

B. Les médicaments orphelins dans les maladies rares

1. La genèse du concept de « médicaments orphelins »

Le terme de « médicament orphelin » a traversé l'histoire et les continents pour devenir un statut réglementé aussi bien à l'échelle européenne qu'à l'échelle nationale aux Etats-Unis

d'Amérique. Les médicaments orphelins concernent tous les médicaments destinés à traiter les maladies rares(8). Ce statut est le résultat d'une prise de conscience sur la nécessité de preuves scientifiques et cliniques pertinentes concernant l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments à usage humain disponibles sur le marché.

La première loi régulant la commercialisation des médicaments à usage humain a été adoptée en **1902** aux États-Unis (9) suite à une tragédie sanitaire, mais ne concernait que les produits biologiques. Elle exigeait pour la première fois que les vaccins, sérums et antitoxines obtiennent une licence annuelle afin d'être commercialisés sur le marché américain(10).

En **1906**, la loi « *Pure Food and Drugs Act* » fut adoptée pour sanctionner les producteurs de médicaments falsifiés ou mal étiquetés sans toutefois exiger de preuve de sécurité, de qualité ou d'efficacité pour leur commercialisation(11). Il incombait au gouvernement d'établir ses propres recherches pour retirer un produit qui ne respectait pas ces exigences.

Puis, la « *Loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques* » (*Food, Drug and Cosmetic Act*, FD&C) de **1938** abrogea la loi de 1906 qui présentait grand nombre de lacunes réglementaires notamment concernant les allégations thérapeutiques et les inspections des sites de fabrication(12).

En **1962**, les amendements du sénateur Kefauver-Harris apportèrent des précisions à la loi FD&C de 1938(13). Ils exigèrent que les industries de santé fournissent à la FDA (Food and Drug Administration), non seulement des preuves de sécurité, mais également des preuves d'efficacité pour tous les nouveaux produits pharmaceutiques ainsi que pour tous ceux mis à disposition depuis 1938 aux États-Unis. Ces preuves d'efficacité devaient être apportées par des « *études adéquates et bien contrôlées* ». Outre l'initiation des essais cliniques, ces réformes ont également introduit les Bonnes Pratiques de Fabrication et rendu obligatoire l'AMM avant la commercialisation d'un médicament. Ainsi, bien que la plupart des produits existants aient été réévalués — certains retirés du marché — d'autres, jugés peu rentables ou risqués, ont manqué au processus et ont alors été appelés « médicaments orphelins » ou « médicaments sans abri ». Cette catégorie incluait notamment des traitements à faible part de marché, comme certains vaccins, des thérapies pour les maladies endémiques ou pour les maladies rares(14), pour lesquels les coûts élevés des essais cliniques, de la recherche et du développement ne garantissaient pas un retour sur investissement convenable.

En **1982**, la FDA créa l'*Office of Orphan Product Development* (OOPD), une nouvelle entité au sein de l'agence alors chargée d'assister et d'encourager la mise à disposition de produits sûrs et efficaces pour le traitement des maladies rares(1). Ce « bureau du médicament orphelin » témoigne de la prise de conscience d'un besoin urgent de trouver un statut réglementaire à ces traitements, face à des patients autrefois soignés par ces médicaments orphelins, qui n'étaient alors plus disponibles sur le marché ou en attente d'études complémentaires... Ils devaient donc trouver des alternatives thérapeutiques via des préparations magistrales ou s'approvisionner illégalement dans les pays voisins...Rapidement, les malades se regroupèrent au sein d'associations comme la National Organization for Rare Disorders (NORD), avec comme caractéristiques communes le fait d'être atteints d'une maladie rare et celui d'être privé de traitement. Ce besoin d'encadrement a également été ressenti par les professionnels de santé avec la présence de ces médicaments gisant en grand nombre sur les étagères des pharmacies de villes et des pharmacies hospitalières. Les pharmaciens, notamment à travers l'*American Society of Hospital Pharmacists*, militèrent pour cette cause alors que les patients revendiquaient aussi leurs droits à un accès légal à leur traitement. C'est en **1983** que leur demande fut entendue, date de l'adoption de l'*Orphan Drug Act* aux Etats-Unis qui marque le début d'une ère nouvelle pour la réglementation des médicaments orphelins.

En Europe, c'est dans les années 90 que le débat sur les médicaments orphelins est né. Dans un premier temps, la priorité était d'harmoniser la réglementation des médicaments (standards) au sein du territoire. Puis, en observant la législation américaine qui semblait être favorable à la croissance des industries pharmaceutiques, l'Europe adopta à son tour une réglementation adéquate aux médicaments orphelins(15).

2. Statut réglementaire des médicaments orphelins

Comme nous venons de le voir, les médicaments « orphelins » concernent tous les médicaments destinés à traiter les maladies rares (8). La désignation de « médicament orphelin » n'est en aucun cas une AMM. Il s'agit uniquement d'un statut qui peut être donné tout au long du cycle de vie du médicament.

a. Au sein des Etats-Unis

Les Etats-Unis ont donc été les premiers à instaurer une réglementation autour des médicaments orphelins avec la création de l'OOPD en 1982 et l'adoption de l'*Orphan Drug Act* en 1983. L'OOPD a pour mission d'accorder ou non la désignation orpheline aux produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux) développés dans une indication orpheline après examen d'un dossier soumis par l'industriel, comprenant notamment des informations sur la taille de la population susceptible d'être traitée aux Etats- Unis, les ventes prévisionnelles, ou encore une estimation des coûts de recherche et de production d'un tel produit.

b. Au sein de l'Union Européenne

Au sein de l'UE, le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, énonce les critères afin d'obtenir la désignation de « médicament orphelin ».

Ainsi, « un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- Qu'il 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 cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite,

Ou

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

Et

- Qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en

existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection »

En Europe, la création du Comité des Médicaments Orphelins (COMP, Committe for Orphan Medicinal Product) en 2000 au sein de l'Agence Européenne des Médicament (EMA) marque de la même manière un tournant dans la réglementation des médicaments orphelins. Le COMP a non seulement pour rôle d'émettre un avis sur les demandes de désignations orphelines soumises par les industriels mais aussi de conseiller la CE sur des questions en rapport avec les lignes directrices liées aux médicaments orphelins. La CE est la seule entité en droit d'accorder ou non le statut de « médicament orphelin » sur la base de l'avis du COMP(16).

Après avoir défini les maladies rares et les médicaments orphelins, nous allons nous concentrer sur la définition des MTI.

II. Médicaments de thérapie innovante

A. Définition

Les MTI relevaient dans un premier temps de la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 qui définit les médicaments à usages humain comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament* »(17). Cette définition a été transposée en droit national sur le territoire français au sein du Code de la Santé Publique (Chapitre premier, Article L5111-1). Aussi, les MTI répondaient plus spécifiquement à la définition des médicaments biologiques de cette même directive(18).

Puis, le 25 juin 2003, la directive 2003/63/CE (19) a modifié celle du 6 novembre 2001 en y ajoutant notamment une partie IV relative aux MTI, initiant ainsi une première forme de législation spécifique à ce type de médicaments. Cependant, seuls les médicaments de

thérapie génique et les médicaments de thérapie cellulaire somatique étaient définis dans cette directive alors que les MTI comprennent également les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante. Face à ce manquement et dans le but d'harmoniser la législation relative aux MTI dans la CE, le règlement (CE) n°1394/2007 a été adopté le 13 novembre 2007.

En effet, là où le règlement européen n'est pas transposable au sein de chaque état membre et a pour obligation d'être appliqué tel qu'il est énoncé, les directives au sein de l'Union Européenne sont transposables en droit national et il en revient à chaque état membre de choisir et d'utiliser les moyens nécessaires pour la faire respecter. Ainsi, l'adoption de ce nouveau règlement s'est inscrite dans ce désir de poser un cadre réglementaire commun relatif aux MTI, qui comprennent :

- **Les médicaments de thérapie génique** tels que définis dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE, à savoir « *tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, in vivo ou ex vivo, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale* »
- **Les médicaments de thérapie cellulaire somatique** tels que définis dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex vivo (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou in vivo (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non)
- **Les produits issus de l'ingénierie tissulaire**, à savoir tout produit :

- « *Qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, c'est-à-dire qui ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Elles ne doivent pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur*- *Et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but »*
- **Les médicaments combinés de thérapie innovante**, définit comme un produit qui incorpore comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs et :
 - Sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables,
 - Ou, sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités

Malgré ce statut très encadré et régulé en Europe, le développement de MTI dans une indication rare n'est pas une chose à prendre à la légère puisque ce processus n'est pas sans risque. En effet, de nombreux éléments peuvent freiner un industriel à se lancer dans le développement d'un médicament orphelin, et ces barrières s'ajoutent aux limites spécifiques des MTI. Pour compenser cette prise de risque, une multitude de mesures ont été instaurées au sein des agences de santé dans le but d'inciter les industries du médicament à initier la recherche et le développement de MTI dans les maladies rares. L'ensemble de ces mesures incitatives ainsi que les freins au développement de MTI ayant une indication rare sont développés ci-après.

PARTIE 2

I. Facteurs limitants au développement de MTI dans les maladies rares

A. Facteurs limitants spécifiques aux MO

Avant la régulation des médicaments orphelins, les industriels n'avaient que peu d'intérêts à investir leurs fonds dans la recherche et le développement de médicaments dans les maladies rares. En effet, les facteurs limitants étaient très nombreux et présents à toutes les étapes du cycle de vie du médicament.

Premièrement, **au niveau de la recherche fondamentale et des études pré-cliniques**, les modèles cellulaires et animaux reproduisant les mécanismes pathologiques d'une maladie humaine rare ne sont pas communs. Il existe entre autres aux Etats-Unis une base numérique regroupant des données génétiques humaines et de certains modèles, facilitant ainsi la modélisation de la composante génétique d'une pathologie. Les équipes de chercheurs peuvent ensuite évaluer des stratégies thérapeutiques sur le modèle créé. Ce puissant outil nommé MARRVEL (Model organism Aggregated Resources for Rare Variant ExpLoration), est notamment utilisé par les sites du Réseau des Maladies Non Diagnostiquées (Undiagnosed Diseases Network, UDN), dont le but est de résoudre les mystères médicaux les plus difficiles à l'aide de technologies de pointe(20).

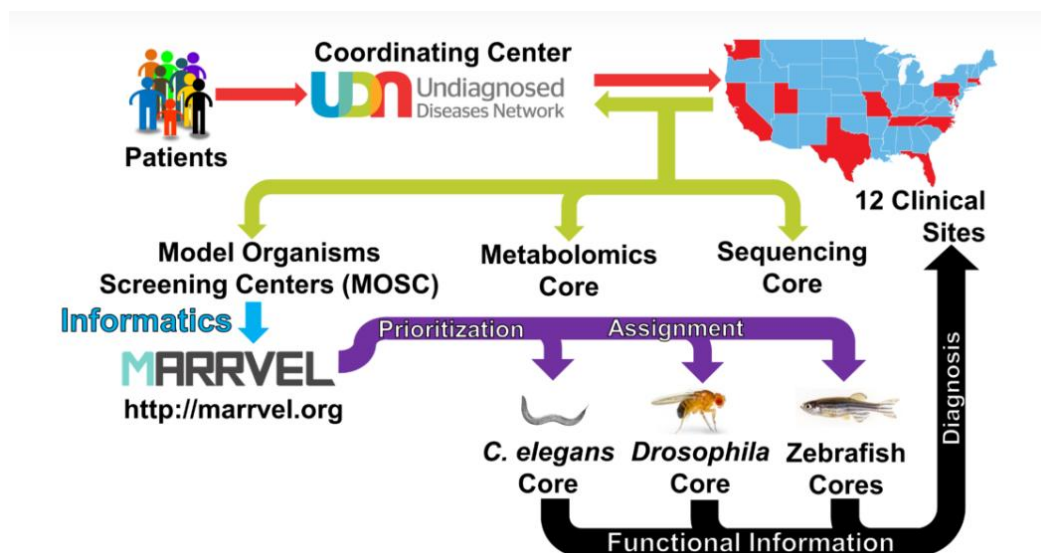


Figure 1 - Flux de travail entre les différents acteurs (patients, UDN, MOSC) (20)

En France, un exemple d'initiative au profit de la recherche pré-clinique dans maladies rares est la fondation en 2005 du laboratoire I-Stem. Créé sous l'initiative de l'AFM-Téléthon (Association Française pour la Myopathie) et de l'INSERM (Institut National de la Santé et de

la Recherche Médicale), l'I-Stem a pour but de modéliser les maladies génétiques rares et de trouver un potentiel candidat médicament pour les traiter. Ce laboratoire est également constitué d'une unité spécialisée dans la production de cellules souches saines pour remplacer les cellules d'un malade, dans le cas où aucune thérapie ne pourrait le soigner(21). Aussi, plusieurs laboratoires de recherche en France travaillent sur les maladies rares.

Ensuite, **la mise en place des essais cliniques s'avère relativement complexe** sur différents aspects. Tout d'abord, l'incidence extrêmement faible de certaines pathologies rares, qui n'affectent parfois qu'une seule famille dans le monde (22), rend difficile le **recrutement** de patients en essai clinique. Aussi, ce faible effectif ne permet pas de **stratifier** l'échantillon et d'analyser les données en sous-groupe, élément primordial pour obtenir des résultats comparables et pertinents. Outre cette barrière, 75 % des patients atteints d'une pathologie orpheline sont des enfants, ce qui pose alors des questions **éthiques** quant à leur inclusion dans les protocoles de recherche. La mise en place d'un **double aveugle** est aussi difficilement réalisable car les comparateurs choisis sont souvent très différents du candidat médicament étudié, en termes de forme ou de voie d'administration par exemple. En effet, si l'on prend le cas des médicaments de thérapie génique, ils sont administrés par des perfusions intraveineuses après avoir collecté plusieurs jours auparavant les cellules du patient par cytophérèse afin de les modifier génétiquement. Ainsi, si l'on voulait mettre en place un double insu, les patients du groupe témoin devraient subir eux aussi une cytophérèse, geste invasif et non sans risque, ce qui ne serait pas possible pour des raisons éthiques. Ajoutons à cela le **choix des critères de jugement** principal et des critères secondaires qui pose problème puisque peu de données sont disponibles pour les indications orphelines. Il en revient alors difficile pour les autorités de santé de valider ou invalider ces critères lors de l'évaluation des données cliniques. Le dernier point à prendre en compte dans la difficulté de mise en place d'un essai clinique pour une indication rare est la **durée de suivi** nécessaire afin de mettre en évidence l'efficacité du traitement sur le long terme. En effet, certaines pathologies sont d'évolution très lente et d'autres plutôt rapide : il s'agit alors de trouver un juste milieu entre l'urgence thérapeutique dans laquelle certains patients peuvent se trouver et le temps nécessaire à l'évaluation adéquate de la thérapie en terme d'efficacité et de sécurité pour le patient(23).

B. Facteurs communs aux MO et MTI

Au-delà de ces difficultés liées à la mise en place des essais cliniques, une autre contrainte s'ajoute pour tous les médicaments, contrainte encore plus marquée pour les MTI et les médicaments orphelins (MO), du fait de leur caractéristiques à part entière. Il s'agit de leur **accès au marché** qui passe non seulement par l'octroi d'une **AMM** mais aussi par l'obtention d'un **remboursement** et par la fixation d'un **prix**. Pour les MTI destinés à traiter une maladie orpheline, ce processus est d'autant plus complexe que les preuves générées par les essais cliniques sont parfois peu pertinentes (du fait des faibles effectifs de patients) comme nous l'avons expliqué précédemment. Ainsi, il est encore plus difficile pour un MTI ayant une indication orpheline d'obtenir une AMM par les organismes en charge de l'évaluation de la balance bénéfice/risque. Si une AMM conventionnelle est généralement accordée, certains MTI ayant le statut orphelin font l'objet d'une AMM conditionnelle c'est-à-dire « temporaire », pour une durée de 12 mois et renouvelable sous certaines conditions. L'AMM conditionnelle est octroyée pour les médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait et pour lesquels l'ensemble des données de sécurité, de qualité ou d'efficacité ne sont pas encore disponibles pour évaluation par les autorités compétentes. En ce sens, cette AMM conditionnelle peut être convertie en AMM conventionnelle une fois que toutes les données ont été collectées, via des études cliniques en cours ou de nouvelles études, et que le bénéfice de l'utilisation d'une telle thérapie a été démontré au regard des risques inhérents(24). Nous verrons dans l'étude de cas (partie 3, II) E)) que certains MTI sont concernés par cette AMM conditionnelle. De même, ces exemples nous permettront d'illustrer les difficultés pour obtenir un remboursement et un prix, processus tous deux long et sources de disparités au sein de l'EEE.

Une fois le remboursement accordé et le prix fixé, il reste la question du **marché**. En effet, la prévalence de certaines affections qualifiées de « rares » quel que soit le territoire ne permettrait pas aux industriels de rentabiliser leurs investissements dans la recherche et le développement de ces traitements. D'après un rapport publié par Orphanet en octobre 2024 et classant par ordre d'incidence les 4363 pathologies rares recensées sur leur portail, certaines pathologies ne concernent qu'une seule famille dans le monde entier. C'est le cas de certains types de paraplégies spastiques comme la paraplégie spastique autosomique récessive type 14 ou la paraplégie spastique liée à l'X type 16(22). Investir plusieurs millions,

voire des milliards d'euros pour développer une molécule qui ne sera profitable qu'à une famille dans le monde, même si elle est prise en charge par les systèmes de santé, ne compensera pas le temps et les fonds investis par l'industriel. Plusieurs éléments peuvent ainsi justifier les prix qu'ils revendiquent :

- Les **coûts de recherche et de développement** (R&D), de la **recherche clinique**, des **procédures administratives** (demande d'AMM, de remboursement, d'aides aux instances de santé (EMA)..)
- Les **coûts de production** qui requièrent des infrastructures industrielles ultra spécialisées parfois pour une formulation unique et pour un patient donné
- Les **coûts de la main d'œuvre et de leur formation** : en effet, la manipulation et l'administration de telles thérapies nécessitent un personnel hautement qualifié
- Les **coûts de réorganisation des structures de soin** : puisque l'administration de telles thérapies et le suivi des malades est réalisé dans des **centres experts**

Ainsi, l'ensemble du parcours de soins du patient recevant un MTI à indication orpheline exige des **capacités organisationnelles** complexes et est à l'origine de dépenses bien plus élevées pour les organismes payeurs que dans le cas d'un médicament standard.

Après avoir abordé les problématiques des MTI dans les maladies rares, nous allons nous concentrer sur les incitations à leur développement et leur mise sur le marché.

II. Mesures incitatives au développement de MTI dans les maladies rares en Europe

A. Incitations spécifiques aux MO

Le règlement européen (n° 141/2000) et la loi sur les médicaments orphelins aux Etat-Unis ont un objectif commun : celui de promouvoir la mise à disposition de traitements efficaces dans les maladies rares, en respectant les normes de qualité et de sécurité afin que les patients atteints de ces affections bénéficient d'une solution thérapeutique, comme ils auraient pu en bénéficier s'ils étaient atteints d'une maladie plus fréquente. Ce désir d'harmonisation réglementaire au sein de l'UE était d'autant plus nécessaire que peu d'états membres avaient

adopté individuellement des mesures pour inciter les industriels à initier la recherche dans les maladies rares. Aussi, si chaque état membre de l'UE menait sa propre lutte en mettant en place des mesures propres à son territoire, les disparités naîtraient au sein de l'UE provoquant alors la dispersion des peu de ressources financières et scientifiques disponibles à travers la CE et limitant les actions entreprises. Sans compter que des décisions individuelles induiraient nécessairement une concurrence entre les états, climat peu propice à la mise à disposition équitable des soins de santé.

1. Assistance à l'élaboration de protocoles

Dans ce but d'inciter les industriels à lancer des essais cliniques dans les maladies rares, le Comité des Médicaments Orphelins a été créé en 2000 suite au règlement n° 141/2000 du Parlement et du Conseil Européen. Ce nouveau comité spécialisé s'installe au sein de l'EMA (18).

Pour rappel, l'EMA est une agence européenne qui permet l'évaluation scientifique des médicaments pour lesquels les industriels souhaitent un accès sur le marché européen (AMM centralisée). Au-delà des délivrances des AMM européennes, l'EMA garantit le suivi et le contrôle des médicaments après leur mise sur le marché afin de s'assurer de l'efficacité en vie réelle et de l'absence d'effets indésirables qui pourraient nuire à la santé des patients (19).

Le COMP au sein de l'EMA a diverses missions. Il est notamment chargé(16) :

- **D'évaluer les demandes de désignation de médicament orphelin**
- **De conseiller les industriels sur le design et la méthodologie des essais cliniques :** c'est ce qu'on appelle l'« *assistance à l'élaboration de protocoles* ». Ce conseil scientifique est aussi proposé par la FDA aux Etats-Unis sous le terme de *Scientific Advice*
- **D'aider la Commission Européenne sur les questions liées aux médicaments orphelins**, notamment pour élaborer et mettre en place une politique à l'échelle de l'UE, élaborer des lignes directrices détaillées ou encore assurer la liaison internationale

L'assistance à l'élaboration de protocoles de recherche clinique s'inscrit comme une aide primordiale pour les industries de santé. En effet, grâce aux conseils du COMP, les industries

de santé peuvent écrire leur protocole plus sereinement, en étant au plus proche des exigences du comité concernant les résultats à obtenir en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité. Les industries de santé peuvent ainsi espérer avoir plus de chances pour une obtenir une AMM.

2. Exonérations de redevances

Annuellement, une contribution financière spéciale est accordée par la Communauté Européenne à l'EMA après approbation par le Parlement Européen. Cette aide financière permet à l'EMA d'exonérer entièrement ou en partie, le demandeur d'une AMM pour une indication orpheline d'un ensemble de frais tels que ceux relatifs à la soumission du dossier de demande d'AMM, aux inspections ou aux demandes d'aide à la rédaction du protocole. A titre illustratif, une demande d'avis scientifique par l'EMA sur la méthodologie des essais cliniques ou non cliniques coûte 98 400 euros, somme médiocre à côté de la redevance de 865 200 euros requise pour toute demande d'AMM centralisée d'une nouvelle substance active(25). Cette exonération de frais prend alors tout son sens face à ces sommes exorbitantes exigées par l'EMA.

3. Exclusivité commerciale

Afin d'inciter les promoteurs à développer des médicaments dans les maladies rares, dès lors qu'une AMM centralisée est obtenue pour un médicament orphelin, la Communauté Européenne et les états membres de l'Espace Economique Européen (EEE) s'engagent sur une période de 10 ans, à refuser toute autre demande d'AMM centralisée dans une indication similaire.

Cette mesure, bien qu'intéressante pour le titulaire de l'AMM centralisée, présente des limites puisque :

- Cette période d'exclusivité peut être réduite à 6 ans si les critères d'éligibilité au titre de médicament orphelin ne sont plus remplis (réévaluation après 5 ans)
- Le titulaire de l'AMM initiale peut :
 - Donner son consentement au potentiel nouveau titulaire d'une AMM afin qu'il développe lui aussi un médicament orphelin dans cette indication

- Manquer de moyens pour fournir le traitement, auquel cas, une autre AMM centralisée pourrait être octroyée dans la même indication
- Le demandeur de l'AMM dans une indication similaire que celle déjà accordée peut prétendre que son médicament est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur au médicament faisant l'objet d'une AMM initiale

Cette exclusivité commerciale peut être prolongée de 2 ans si le titulaire de l'AMM entreprend un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), c'est-à-dire s'il s'engage à récolter des données cliniques chez les enfants. Cependant, selon un rapport publié en novembre 2023 par le Parlement Européen, pour presque 50 % des MO autorisés, la période d'exclusivité commerciale avait pris fin avant la fin du brevet ou du Certificat Complémentaire de Protection (CCP). Pour rappel, le brevet permet au propriétaire d'une innovation thérapeutique de bénéficier d'une exclusivité quant à la fabrication, la commercialisation et la distribution de sa molécule sur une période de 20 ans à compter de la date de dépôt(26).

Toutefois, ce brevet est généralement déposé aux prémices du développement d'un médicament (voir figure 2), alors que l'exclusivité commerciale à laquelle sont éligibles les MO débute dès l'octroi de l'AMM. Cela explique pourquoi parfois, l'exclusivité commerciale qui ne dure « que » 10 ans prend fin avant la fin du brevet qui dure 20 ans.

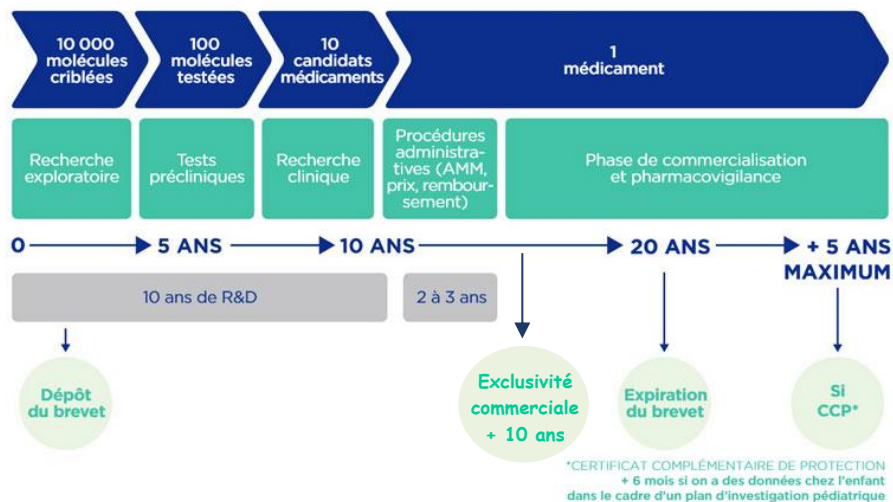


Figure 2 - Développement d'une molécule et propriété intellectuelle (27)

Quant au CCP, il peut être demandé par l'industriel qui souhaite prolonger la protection de son innovation d'une durée supplémentaire pouvant s'étendre jusqu'à 5 ans après l'expiration

du brevet. Généralement, le CCP permet de pallier à la durée rallongée des essais cliniques auxquels font face certains médicaments.

4. Recherche financée par l'Union Européenne

Les infrastructures développant des médicaments orphelins peuvent bénéficier d'aides financières de la part des Etats membres et de la Communauté Européenne pour la recherche, le développement et la mise sur le marché de leur molécule. Il existe notamment la possibilité de bénéficier de crédits pour les Petites et Moyennes Entreprises (PME) qui investissent dans le développement de médicaments orphelins à travers le 9^{ème} programme-cadre actuellement en vigueur, intitulé « Horizon Europe ». Cette initiative européenne a pour objectif principal de redynamiser l'UE sur différents aspects tels que la recherche, l'innovation et les technologies de pointe, dans un contexte actuel très compétitif. Elle finance alors des projets de recherche de différente envergure, pouvant aussi bien être dirigé par un chercheur que par une ou plusieurs entités internationales. De même, les projets financés peuvent concerner différents degrés de maturité d'une technologie (évalués par l'échelle TLR, Technology Readiness Level), allant de la recherche fondamentale jusqu'à la mise sur le marché de cette innovation(28).

B. Incitations spécifiques aux MTI

1. Réunions avec l'Innovation Task Force (ITF)

L'ITF est un groupe de travail qui est installé au sein de l'EMA et qui prévoit d'organiser des échanges informels avec les développeurs d'une innovation afin de répondre à leurs questionnements d'ordre réglementaire, technique ou scientifique. Les réunions proposées par l'ITF :

- Sont gratuites et se déroulent virtuellement : le développeur d'une innovation doit faire une demande auprès de l'EMA en remplissant un formulaire qu'il enverra par mail à l'Agence
- Devraient être anticipées par le développeur puisqu'elles sont d'une aide précieuse en vue de l'évaluation scientifique de l'innovation

- Sont ouvertes à tous les types de structures : chercheurs universitaires, les micro-entreprises, PME et les grandes sociétés pharmaceutiques
- Concernent les domaines de l'Intelligence Artificielle (IA), le principe des 3 R pour les essais pré-cliniques (Remplacement, Réduction et Raffinement), la résistance aux antimicrobiennes et les MTI

La possibilité de cet échange avec un groupe de travail pluridisciplinaire qui siège au sein de l'EMA est une opportunité pour le développeur d'un MTI d'anticiper les exigences de l'Agence et d'accroître ses chances d'obtenir une AMM puisqu'il sera mieux préparé à l'ensemble des démarches officielles.

2. Programme PRIME

2.1. But et avantages

Le programme PRIME (PRiority MEDicines) a été créé en 2016 par l'EMA afin de faciliter la mise à disposition de traitements ayant un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Il permet notamment d'orienter le développeur d'une thérapie sur les données cliniques à générer afin d'être au plus proche de ce qui est demandé lors de l'évaluation d'une demande d'AMM. Pour cela, PRIME regroupe des outils qui sont d'ores et déjà disponibles au sein de l'EMA, tels que les conseils scientifiques ou encore l'évaluation accélérée, dans le but d'obtenir une AMM le plus rapidement possible(29).

2.2. Critères d'éligibilité

Le programme PRIME concerne les médicaments en cours de développement et destinés à être commercialisés dans la Communauté Européenne. Afin d'être éligible à cette aide, le candidat médicament doit répondre à un besoin médical non couvert, c'est-à-dire être indiqué dans une pathologie pour laquelle il n'existe aucune option thérapeutique ou pour laquelle il confère un avantage significatif par rapport aux traitements existants. C'est le cas des MTI dans les maladies rares. En pratique, le développeur d'une telle thérapie doit, pour espérer obtenir le PRIME, fournir des données cliniques :

- Qui ont un impact sur la prévention, l'apparition et la durée de l'affection concernée

- Ou qui montrent une amélioration de la morbidité ou de la mortalité dans l'affection concernée

Ainsi, l'octroi du PRIME est réservé aux candidats médicaments qui ont obtenus des preuves cliniques préliminaires permettant d'attester de leur activité prometteuse dans une indication (preuve de concept).

2.3. Procédure de demande et octroi du PRIME

L'EMA propose un accompagnement préalable à la soumission du dossier de demande PRIME, comme une réunion afin de discuter de l'éligibilité du candidat médicament au programme. Ensuite, les demandeurs du PRIME peuvent effectuer leur requête en ligne sur la plateforme IRIS (<https://iris.ema.europa.eu/>) après s'être enregistré.

Les candidats au PRIME reçoivent le résultat de leur demande par courrier. Lors de ses réunions, le Comité des Médicaments à Usage Humain (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) rend public uniquement le nom des candidats médicaments ayant été retenus pour le programme. Puis, l'EMA met à jour mensuellement la liste de toutes les thérapies bénéficiant du PRIME. Elle supprime toutes celles pour qui elle reçoit une demande d'AMM ou qui ne répondent plus aux critères d'éligibilité.

2.4. PRIME en chiffres

Tous les 5 ans, l'EMA rédige un rapport détaillé sur le programme PRIME. Il permet de mettre en lumière les avantages de cet octroi à travers des chiffres. Ainsi, entre le 7 mars 2016 et le 30 juin 2021, **384** soumissions ont été admises, dont **372** ont été retenues pour évaluation. Parmi ces 372 candidats médicaments éligibles, **95** ont pu bénéficier du statut PRIME, ce qui représente en moyenne **25 %** des demandes. Le taux d'octroi du PRIME est représenté dans le graphique ci-dessous en fonction des années, avec un minimum de 21 % en 2016 et 2017 et un maximum de 30 % atteint en 2019(30).

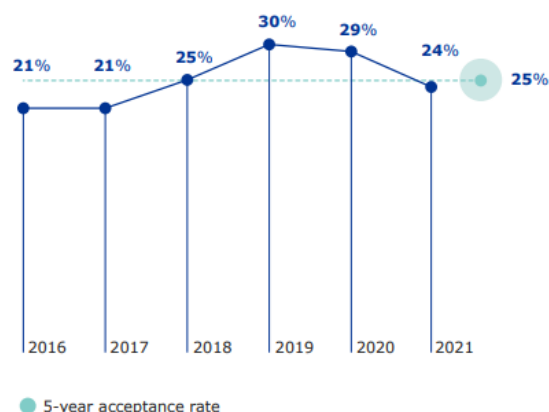


Figure 3- Taux d'acceptation du PRIME en fonction des années entre 2016 et 2021 (30)

Comme nous le montre le graphique ci-dessous, issu du rapport quinquennal de l'EMA(31), la nature des thérapies concernées est variée mais prédominée par les MTI qui représentent près de **46 %** des statut PRIME octroyés. Pourtant, parmi les demandes, les MTI ne concernaient que **27 %** des thérapies, les médicaments chimiques 44 %, les médicaments biologiques 23 %, les médicaments immunologiques 4 % et les autres médicaments, tels que les radiopharmaceutiques 2 %. Ainsi, malgré un pourcentage de demandes PRIME plus bas par rapport aux médicaments chimiques, la catégorie des MTI est celle qui bénéficie le plus du programme. Ce taux de succès élevé peut être expliqué en partie par la capacité des MTI à satisfaire un besoin médical non couvert grâce à leur mécanisme d'action ultra spécifique et une preuve de concept largement démontrée.

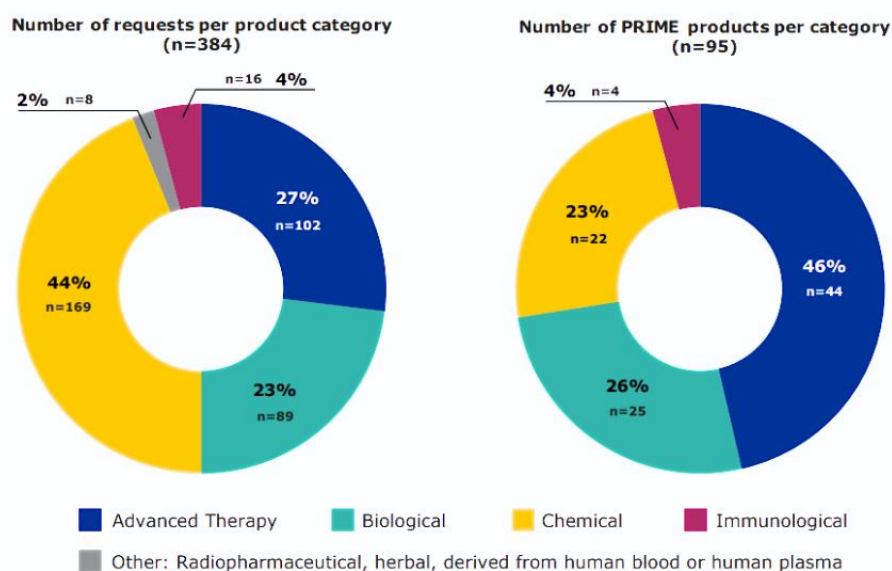


Figure 4 - Nature des thérapies ayant demandé le PRIME (à gauche) et bénéficiant du PRIME (à droite) (31)

De même, nous pouvons relever que 53 thérapies parmi les 95 (56 %) ayant bénéficié du programme PRIME entre 2016 et 2021 avaient le statut de médicament orphelin alors qu'elles ne concernaient que 42 % des demandes éligibles au programme. Ainsi, l'indication orpheline semble augmenter les chances de bénéficier du PRIME, ce qui semble en accord avec les critères d'éligibilités requis par le programme puisque ce type de médicament répond également à un besoin médical non satisfait. Ces chiffres confirment donc l'importance de ces incitations pour ce type de thérapies.

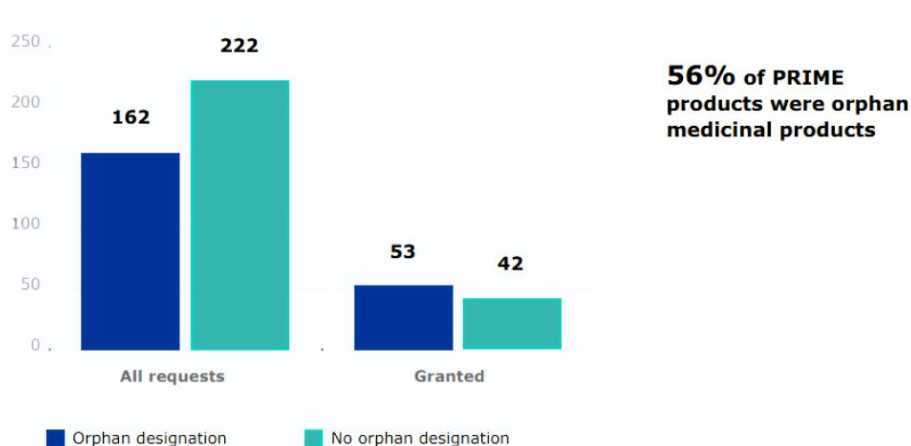


Figure 5 - Désignations orphelines parmi les demandes et les octrois du PRIME (31)

Concernant le type de structures éligibles au PRIME parmi les demandes, plus de la moitié (54%) étaient des PME, 45 % des non-PME et 1 % seulement étaient des structures académiques. Les programmes PRIME ont été accordé dans 41 % des cas aux PME et dans 59 % des cas aux « autres structures » qui sont surement des plus grosses industries pharmaceutiques. Aucune des 5 demandes venant des structures académiques n'a abouti à l'obtention du PRIME. En effet, pour la plupart des dossiers, la capacité du médicament à répondre à un besoin médical non couvert n'a pas été clairement démontrée, de même que les données cliniques exposées n'étaient pas suffisantes ou incomplètes. Face à ces chiffres, nous pouvons en déduire 2 choses. La première est que les petits laboratoires académiques peinent à obtenir de l'aide via ce programme, peut-être à cause d'un manque de ressources pour répondre aux exigences requises. La seconde est que ce faible taux de candidatures, notamment comparé aux PME et non PME témoigne sans doute, à la fois d'une méconnaissance de l'existence d'un tel programme, et d'une ignorance des défis réglementaires d'accès au marché pour ce type de structures. En somme, cette partie sur le programme PRIME met en lumière une aide précieuse pour les développeurs d'une thérapie

à fort impact sur la qualité de vie des patients, même s'il semble davantage profiter aux PME et non PME par rapport aux structures académiques.

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 30 juin 2021, 24 thérapies PRIME ont fait l'objet d'une demande d'AMM (voir graphique ci-dessous).

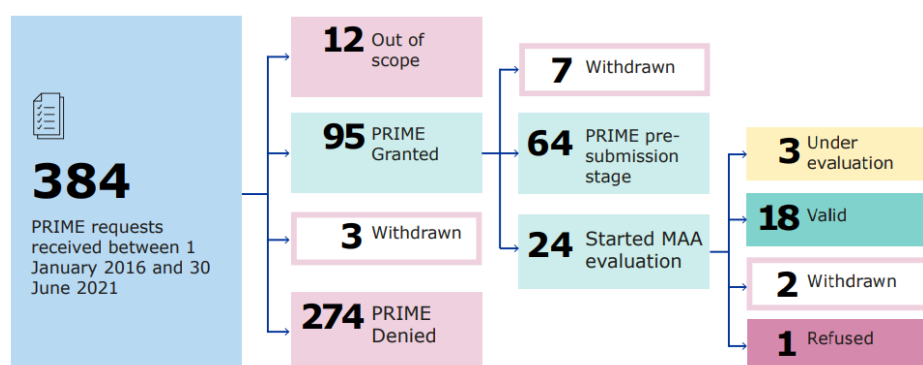


Figure 6 – Eligibilité, octroi du PRIME et demandes d'AMM (31)

Sur les 21 thérapies PRIME qui ont fait l'objet d'une évaluation par le CHMP, 17 ont bénéficié d'une évaluation accélérée dont 16 d'entre elles ont obtenu un avis positif pour leur AMM centralisée. Parmi ces 16 thérapies, 7 étaient des MTI (44 %) alors qu'un seul MTI (4 %) dans le groupe non-PRIME (parmi 23 avis positifs du CHMP) a pu bénéficier d'une procédure accélérée dans son processus d'obtention d'AMM communautaire. Cela met clairement en évidence, que sur une période similaire, et pour un nombre certes faible, mais comparable de procédures, le programme PRIME est préférentiellement choisi par les développeurs de MTI et permet d'optimiser leur chance d'accéder à une évaluation accélérée par le CHMP en vue de l'obtention d'une AMM communautaire.

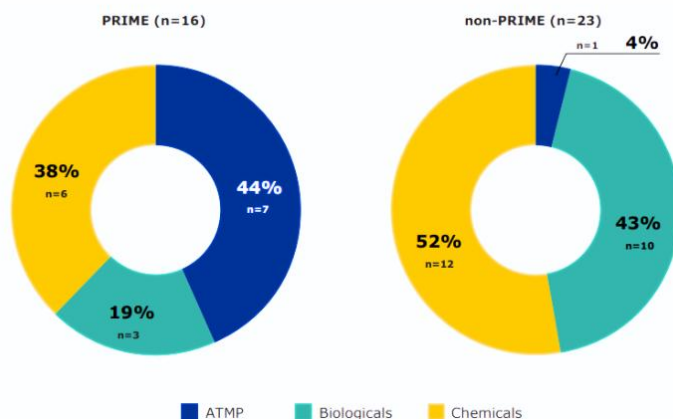


Figure 7 - Taux de procédures accélérées octroyées selon le type de médicament en fonction du statut PRIME (30)

Les **4** autres thérapies PRIME ont été évaluées selon le calendrier habituel, sachant que deux d'entre elles n'avaient pas demandé d'évaluation accélérée.

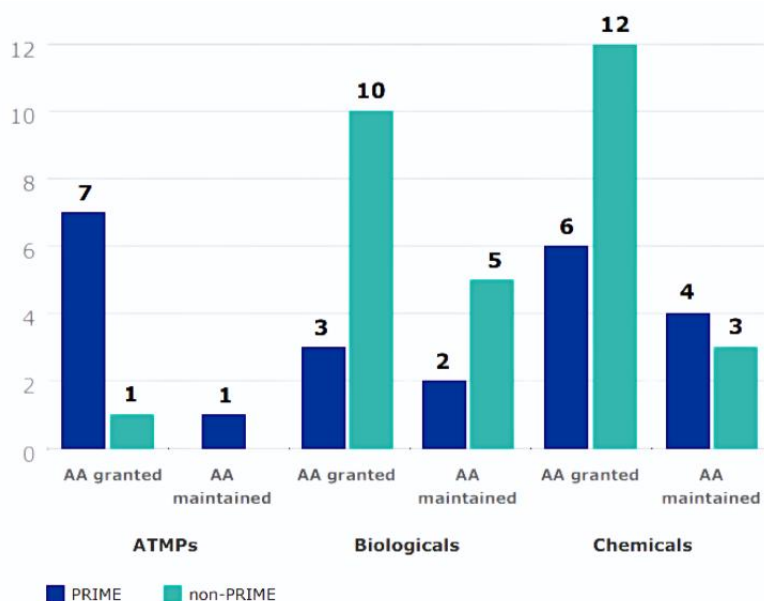


Figure 8 - Devenir de la procédure d'évaluation accélérée selon la nature du médicament pour les produits PRIME et non PRIME (25)

Ce graphique met en évidence l'octroi et le maintien de l'évaluation accélérée en fonction du type de thérapie (MTI, médicaments biologiques ou chimiques) pour les thérapies PRIME et non-PRIME. Concernant les MTI, on remarque que parmi les 7 procédures accélérées octroyées pour les produits PRIME, une seule a été maintenue jusqu'à l'avis du CHMP alors que l'unique procédure accélérée pour la thérapie non-PRIME n'a pas été maintenue jusqu'à là.

Concernant les MTI, un critère d'évaluation plus pertinent que le maintien ou non de l'évaluation accélérée est le temps requis pour cette évaluation. Selon le rapport de l'EMA, en moyenne sur l'année 2020, une nouvelle thérapie présente un temps d'évaluation actif de 193 jours et un temps d'arrêt d'horloge de 140 jours. Dans la présente étude, les 7 MTI ayant bénéficié du programme PRIME ont eu une durée moyenne d'évaluation active de 185 jours et 125 jours d'arrêt, chiffres tous deux inférieurs à la moyenne sur 2020. Toutes catégories de médicaments confondues, le temps d'arrêt d'horloge était inférieur pour les thérapies PRIME comparé aux thérapies non-PRIME avec réduction de 49 jours en moyenne (35%), sans tenir compte du type de structure concernée (PME ou non). Toujours en prenant en compte toutes les catégories de médicaments, il n'y a pas eu de différence entre les produits PRIME et non

PRIME pour le temps d'évaluation active moyen, qui était de 166 jours contre 193 jours en 2020.

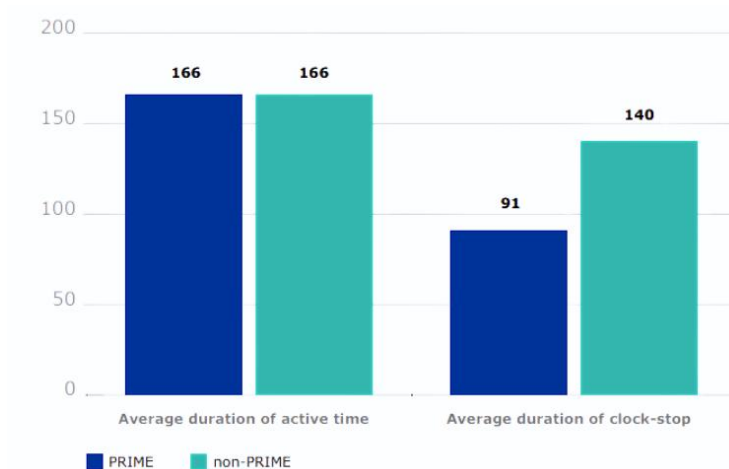


Figure 9 - Temps d'évaluation active et d'arrêt d'horloge (en jours) pour les médicaments PRIME et non-PRIME (30)

A propos de leur accès au marché, 8 thérapies parmi les 16 produits PRIME, soit 50 % ont reçu une AMM conditionnelle, ce qui est largement supérieur aux 18 % octroyés pour les produits non-PRIME. Le fait que la moitié des produits PRIME aient obtenu une AMM conditionnelle et sont, par définition, accessibles précocement pour les patients en attente d'une solution thérapeutique, confirme la validité de leur statut puisqu'ils répondent à un besoin médical non couvert.

En somme, le programme PRIME offre un véritable avantage aux développeurs d'un MTI à indication orpheline que ce soit en lui permettant d'avoir accès à une procédure d'évaluation accélérée ou en favorisant la mise à disposition de son traitement par le biais d'une AMM conditionnelle. Ces avantages sont non négligeables dans un contexte où les procédures d'enregistrement sont de plus en plus longues et où le besoin médical n'attend pas.

3. Création du CAT

Dans le cadre de l'adoption du règlement 1394/2007 relatif aux MTI, une nouvelle instance a été instaurée au sein de l'EMA : le Comité des Thérapies Innovantes (Committee for Advanced Therapies, CAT). Il a pour objectif principal d'apporter une expertise scientifique à propos de

ces nouveaux types de produits qui vacillent entre la pharmacologie, les biotechnologies, les dispositifs médicaux, la pharmacovigilance, la gestion des risque et l'éthique. Le CAT est ainsi composé de différents membres qui pourront répondre à cette demande, à savoir :

- 5 membres issus du CHMP représentant chacun un Etat différent
- 1 membre pour chacun des états membres de l'EEE, et qui n'est pas déjà représenté par les membres issus du CHMP
- 2 membres représentant les cliniciens
- 2 membres représentant les associations de patients

Un président est nommé parmi les membres du CAT pour un mandat de 3 ans renouvelable une fois. De même, les membres du comité sont nommés pour 3 ans renouvelable(25).

La création du CAT s'inscrit donc comme une mesure d'incitation pour le développement des MTI puisqu'il intervient à différentes étapes du cycle de vie de ces médicaments afin de faciliter leur mise sur le marché. Ce comité, tout comme l'ITF a des missions diverses explicitées ci-après :

3.1. Conseils scientifiques

Le **titulaire ou demandeur d'une AMM** pour un MTI peut demander conseil au CAT sur la conception et la conduite de la pharmacovigilance et du système de gestion des risques exigées pour un tel médicament. Aussi, concernant les avis scientifiques, le titulaire ou demandeur de l'AMM peut bénéficier de 90 % de réduction des frais s'il fait partie d'une PME et de 60 % des frais le cas échéant(32).

Outre les demandeurs d'AMM, le CAT peut aussi être sollicité par le **CHMP** afin de faire valoir son expertise dans l'un de ses domaines de prédilection à propos de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité d'un médicament.

Enfin, la **Commission Européenne** peut elle aussi solliciter le CAT pour toute question relative aux MTI, mais aussi pour récolter son expertise afin de mettre à disposition un MTI sur le marché communautaire.

3.2. Recommandation scientifique sur la classification des thérapies avancées

Etant donné la complexité de la définition des MTI et des différentes classes qu'elle regroupe, il est possible pour le demandeur de l'AMM d'un MTI de solliciter l'avis du CAT sur la nature de la molécule en question. Ainsi, le CAT va émettre une recommandation sur la molécule afin de déterminer si elle répond ou non à la définition d'un MTI, après consultation de la Commission Européenne et cela dans un délai de 60 jours à compter de la réception de la demande.

Outre ces avis personnalisés, le CAT rend public certaines de ses recommandations sous forme de résumé afin qu'elles soient consultables librement par les industriels et les guide dans la détermination de la nature de leur molécule(32).

3.3. Certification de la qualité et des données non cliniques

Les MTI sont pour la plupart développés par des petits laboratoires pharmaceutiques et des unités de recherche, qui ne disposent donc pas (ou très peu) de matériel et d'infrastructures qualifiés pour s'assurer de la qualité de la fabrication de leurs produits et des données non cliniques générées. En ce sens, et pour inciter les demandeurs d'AMM, la CAT propose d'analyser ces données et de délivrer une certification en retour. Cela permettrait notamment à ces demandeurs d'AMM d'être rassurés durant les premières étapes de développement de leur produit, sans craindre de se voir refuser leur AMM pour cause de qualité insuffisante ou de données cliniques non retenues.

3.4. Formulation d'un projet d'avis scientifique

Le CAT a pour mission de formuler un projet d'avis sur le dossier d'AMM fournit par l'industriel concernant les MTI. Il va ainsi évaluer scientifiquement les données de sécurité, de qualité et d'efficacité du dossier de demande d'AMM et donner son avis au CHMP qui va établir un avis final. Ensuite, ce sera à la Commission Européenne de décider ou non de l'octroi de l'AMM.

Le CAT joue donc un rôle primordial au sein de l'EMA pour faciliter l'évaluation et la mise à disposition des MTI sur le marché communautaire. Son expertise est indispensable pour rendre des avis éclairés et mesurés sur de tels produits.

C. Incitations communes aux MO et MTI

1. Accès à la procédure centralisée

Outres la procédure dérogatoire que nous venons de voir, il existe 4 voies conventionnelles possibles pour qu'un médicament soit disponible sur un territoire donné et obtienne une AMM (33):

- **La procédure centralisée** : également appelée « procédure communautaire », elle permet de rendre disponible une molécule sur l'ensemble de l'EEE, à savoir les 27 états membres de l'Union Européenne, la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein(34). Cette demande doit être soumise à la l'EMA et c'est le Comité des Médicaments à Usage Humain qui se chargera d'évaluer le dossier et de donner un avis à la Commission Européenne. Cette dernière délivrera ou non une AMM centralisée. Il en revient au détenteur de l'AMM de choisir dans quels états de l'EEE il souhaite commercialiser sa molécule. Pour certaines classes de médicaments, cette procédure est obligatoire car elle permet d'assurer une équité dans l'accès à des traitements considérés comme « indispensables » à la santé publique et dont l'indisponibilité sur certains territoires de la Communauté Européenne provoquerait une perte de chances pour les malades. Ainsi, « les MTI, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que les MO indiqués dans le traitement des maladies rares » sont soumis à cette procédure.
- **La procédure décentralisée** : cette procédure permet à un médicament à l'origine disponible sur un territoire qui n'appartient pas à l'UE d'être commercialisé dans les états membres de l'UE. Pour cela, l'industriel demandera à un état membre de l'UE d'évaluer sa molécule et d'émettre un avis scientifique : cet état membre sera alors considéré comme un « état membre de référence » (*Reference Member State, RMS*)

qui parlera au nom de la Communauté Européenne, avec avis d'autres états membres de l'UE (*Concerned Member States, CMS*). La demande de procédure décentralisée doit être envoyée au RMS en même temps qu'aux CMS qui évaluent conjointement le dossier fourni par l'industriel. Cette procédure n'est accessible qu'aux médicaments n'ayant pas encore obtenu d'AMM au sein de l'UE.

- **La procédure de reconnaissance mutuelle** : cette procédure concerne les molécules qui détiennent une AMM dans un seul pays de l'UE et pour lesquelles le titulaire de l'AMM souhaite élargir leur disponibilité à d'autres pays de l'UE. Ainsi, les pays de l'UE où la molécule n'est pas encore commercialisée (CMS) reconnaissent l'évaluation nationale d'un état membre de référence (RMS). Cela se passe en deux temps. La première phase est une phase nationale lors de laquelle l'industriel soumet une demande d'AMM nationale dans un état membre de référence. Le RMS évalue alors le dossier de demande d'AMM puis écrit un rapport d'évaluation qu'il présentera à l'EMA. Ensuite vient la phase européenne durant laquelle les états membres concernés (CMS) consultent à leur tour le rapport d'évaluation effectué par le RMS et émettent leurs commentaires. Si à la fois le RMS et l'ensemble des CMS trouvent un accord, alors l'AMM décentralisée est accordée dans les CMS. En revanche, si aucun accord n'est trouvé, un groupe de coordination (Mutual Recognition Facilitation Group, MRFG) est mis en place et la décision finale reviendra à l'EMA
- **La procédure nationale** : cette procédure permet à l'industriel de ne commercialiser son médicament que dans un état membre de l'UE. Le dossier de demande d'AMM est alors envoyé à l'autorité compétente de cet état membre qui se charge de l'évaluation des documents fournis et de la délivrance ou non de l'AMM. En France par exemple, l'autorité compétente à l'échelle nationale est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Le médicament en question, s'il obtient une AMM nationale, sera alors commercialisé et disponible uniquement sur ce territoire.

Dans le cas d'un MTI ayant une indication orpheline, il est donc obligatoire pour le demandeur de l'AMM d'effectuer sa demande d'enregistrement via une procédure centralisée. Cette demande est à réaliser électroniquement sur le site de l'EMA (<https://esubmission.ema.europa.eu/esubmission.html>) en fournissant un dossier composé de 5 modules spécifiques relatifs à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité de la molécule :

- **Le module 1** regroupe les données administratives régionales, qui sont propres à chaque Etat membre de l'EEE
- **Le module 2** est un résumé du dossier
- **Le module 3** comprend des éléments relatifs à la qualité (données chimiques, pharmaceutiques, biologiques et biotechnologiques)
- **Le module 4** aborde la sécurité de la molécule à travers des données toxico-pharmacologiques
- **Le module 5** cherche à démontrer l'efficacité de la thérapie, par l'exploitation de données cliniques

Ce dossier très complet est appelé Document Technique Commun (DTC) et joue un rôle clé dans l'obtention de l'AMM. Il permet aux autorités compétentes d'évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité de la molécule en vue de sa mise à disposition dans la population générale. Pour les MTI, comme nous l'avons vu précédemment, ce DTC est évalué scientifiquement par le Comité des Thérapies Innovantes qui va rédiger un projet d'avis. Ce dernier sera transmis au CHMP qui va émettre un avis final, sur lequel se basera la Commission Européenne afin d'accorder ou non l'AMM.

S'agissant d'un médicament orphelin ou de thérapie innovante, le demandeur d'AMM a donc pour obligation de recourir à une procédure centralisée afin de mettre sur le marché sa molécule. Dans un sens, il s'agit d'une opportunité pour l'industriel de commercialiser sa thérapie sur un plus vaste territoire qu'est l'EEE et de potentiellement profiter d'un marché plus grand, encore faut-il qu'il entreprenne une demande de remboursement et de fixation du prix dans chacun des états concernés, démarche qui n'est que rarement réalisée. Nous verrons dans l'étude de cas (partie 3 II) G)) que l'AMM centralisée n'est pas synonyme d'un accès équitable aux soins pour les patients des différents états membres...

2. Fixation du prix accéléré « Fast Track »

2.1. But

L'exploitant d'un médicament peut déposer une demande de procédure « Fast Track » pour obtenir plus rapidement la fixation du prix par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), et cela, dès le dépôt du dossier d'évaluation par la Commission de la Transparence (CT). Ensuite, si la demande est acceptée et que les avis définitifs de la CT et du Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) sont conformes aux exigences requises, le CEPS s'engage à signer un avenant conventionnel « dans les 15 jours ouvrés à compter du dépôt de la Note D'Intérêt Economique (NIE) actualisée et que l'arrêté d'inscription ainsi que l'avis de prix soient publiés au Journal Officiel de la République Française (JORF) dans les délais les plus strictes ». Cela signifie qu'une fois la NIE évaluée, qui correspond au dossier médico-économique remis par l'industriel à la CEESP, le CEPS s'engage à fixer et rendre public le prix du médicament en question.

2.2. Critères

La procédure Fast Track est accessible pour les médicaments :

- D'ASMR 1,2,3 ayant bénéficié d'une évaluation médico-économique lorsqu'au prix sollicité par le laboratoire la stratégie thérapeutique les incluant est dominante en termes d'efficience, en absence de réserves majeures et de très forte incertitude (la proposition intègre la cohérence des prix européens, et le cas échéant, les conditions de prix au regard de la population concernée)
- D'ASMR 4 ayant bénéficié d'une évaluation médico-économique, lorsqu'au prix sollicité par le laboratoire la stratégie thérapeutique les incluant est dominante en termes d'efficience et avec un impact budgétaire négatif, en absence de réserve majeure et de très forte incertitude ;
- D'ASMR 5 lorsqu'au prix proposé, le cas échéant, exprimé en coût de traitement journalier, est inférieur au prix du comparateur conventionnel

Cette procédure accélérée représente une opportunité pour certains types de médicaments. Seulement, cela nécessite à la fois que la CT et la CEESP aient rendu leur

avis définitif, ce qui peut parfois prendre plus de temps que prévu, notamment en considérant que les MTI ayant une indication orpheline sont onéreux et nécessitent des procédures d'évaluations supplémentaires par rapport aux médicaments standards (voir Partie 3, II, D), 2), 2.2)).

PARTIE 3 : Cas du LIBMELDY® dans la leucodystrophie métachromatique

I. La leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique (Metachromatic Leucodystrophia, MLD) est une maladie génétique autosomique récessive rare. Elle fait partie des maladies de surcharge lysosomale, autrement appelées « sphingolipidoses » en raison de l'accumulation anormale de sphingolipides dans divers organes et à l'origine d'une neurodégénérescence d'évolution rapide et de mauvais pronostic(35). La MLD a une prévalence estimée à 0,1/100 000 en Europe et 1,47/100 000 à la naissance (22). Cependant, certaines populations sont davantage touchées comme les juifs Habanites en Israël (1/75), les arabes israéliens (1/8 000) ou les individus d'ascendance Yup'ik d'Alakanuk, en Alaska (1/2 500) (36).

A. Causes

La leucodystrophie métachromatique a deux origines génétiques possibles. Elle peut être due :

- Dans la majorité des cas, à un déficit en **arylsulfatase A (ARSA)**
- Dans de plus rares cas, à un déficit en Saposine B, une protéine nécessaire à l'activité de l'ARSA

Les déficits en ARSA et en Saposine B sont expliqués par des mutations sur les gènes qui codent pour ces deux protéines. Plus de 160 mutations à l'origine de la MLD ont été identifiées pour le gène de l'ARSA alors qu'elles sont au nombre de 64 pour le gène de la Saposine B : elles comprennent des mutations ponctuelles comme des mutations non-sens ou faux-sens, des délétions, insertions ou des substitutions de matériel génétique(35).

L'ARSA est une enzyme lysosomale de la famille des sulfatases, c'est-à-dire qu'elle est responsable de l'hydrolyse des sulfatides. Cette enzyme peut assurer ses fonctions si elle confère une activité à hauteur de 10 à 15 % dans l'organisme. Ainsi, en dessous de cette limite, l'ARSA n'est plus capable d'exercer son rôle et d'hydrolyser son substrat, le sulfatide. Dans la MLD, l'activité enzymatique de l'ARSA sera conditionnée par le niveau de mutation de son gène. En effet, deux types d'allèles seront à l'origine de cette pathologie : les allèles de type «

nul » ou « 0 » qui codent pour une enzyme ARSA totalement inactive et les allèles de type « R » qui codent pour une enzyme à activité résiduelle.

B. Physiopathologie

Physiologiquement, le gène de l'arylsulfatase A, composé de 9 exons, est situé sur le bras long du chromosome 22 à la position 13 (22q13). Il est transcrit en Acide RiboNucléique messager (ARNm) qui sera ensuite traduit sous la forme d'une pré-protéine d'ARSA. Ce précurseur d'enzyme sera clivé au niveau de son peptide signal dans le réticulum endoplasmique d'une cellule pour donner une protéine mature et fonctionnelle, l'ARSA. L'enzyme ainsi produite va poursuivre son chemin dans le complexe de Golgi de la cellule où elle sera marquée par un groupement mannose-6-phosphate lui permettant d'être adressée au lysosome, comme toutes les autres enzymes lysosomales. Pour rappel, le lysosome est un organite présent dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des érythrocytes, dont la fonction principale est la dégradation des déchets cellulaires. Cette fonction est assurée par la présence, au sein de son cytosol, d'un grand nombre d'enzymes telles que des peptidases, des hydrolases, des sulfatases assurant la digestion des protéines intracellulaires qui sont actives, pour la plupart, dans un environnement acide(37).

Après pénétration dans la vésicule lysosomale, le résidu manose-6-phosphate de l'ARSA est clivé, n'ayant plus d'importance pour la suite des fonctions de l'enzyme. Au sein du lysosome, l'ARSA est responsable de la dégradation des sulfatides aussi appelés 3-O-sulfo-galactosylcéramides, cérébroside-3-sulfate ou encore galactosyl-3-sulfate-céramide. Cette réaction entre l'enzyme ARSA et le substrat (sulfatide) n'est possible qu'en présence de Saposine B, une protéine qui va se lier au sulfatide hydrophobe afin de le rendre davantage soluble. Une fois la liaison Saposine B/sulfatide réalisée, le complexe va se lier dans le site catalytique de l'ARSA qui va alors cliver la liaison S-O, entraînant la libération d'un sulfate.

Dans la leucodystrophie métachromatique, des mutations au niveaux des gènes codant pour l'ARSA ou pour la Saposine B vont conduire à un déficit en arylsulfatase A fonctionnelle responsable d'une accumulation de sulfatides, alors non dégradés par l'enzyme. La présence de ces composés toxiques en grande quantité au niveau du **Systèmes Nerveux Central** (SNC) et du **Système Nerveux périphérique** (SNP) sera à l'origine de la

symptomatologie de la MLD. Outre le système nerveux, les sulfatides s'accumulent également dans d'autres organes tels que la **vésicule biliaire** et les **reins**.

C. Manifestations cliniques selon les formes/phénotypes

La **forme infantile tardive**, qui touche 50 à 60 % des malades (36), est considérée comme la plus grave puisqu'elle est associée à une activité résiduelle infime de l'enzyme ARSA et parfois même à une absence d'activité de cette enzyme. Elle concerne les patients de moins de 30 mois et débute généralement dès la première année de vie. Ce déficit sévère en ARSA conduit à une neurodégénérescence rapide et handicapante caractérisée par un retard de développement à la fois moteur, cognitif et sensoriel. Durant le premier stade de la pathologie, les patients présentent souvent une hypotonie, un clonus, une perte des reflex ostéotendineux, des difficultés de coordinations comme des troubles de la marche, un strabisme ou encore une dysarthrie. Une neuropathie périphérique est aussi fréquemment associée à la MLD et témoigne d'une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux certainement due à dégradation de la gaine de myéline(38–40). Cette neuropathie périphérique est en partie responsable de douleurs neuropathiques handicapantes pour les patients ainsi que de troubles neurogènes de la vessie(41). Au stade intermédiaire de la MLD, les troubles moteurs s'accroissent, caractérisés par une régression sévère de la motricité globale et fine : les patients peinent à s'asseoir, perdent le contrôle de leur tronc ou de leur tête. Outre la régression motrice, une atteinte des fonctions cognitives signera le tableau clinique de la MLD avec très souvent des troubles du langage et les premiers signes d'une atteinte neurologique, telles que des crises convulsives. Au stade terminal de la MLD, la dégénérescence du système nerveux conduit à une atrophie du nerf optique et une perte progressive de la vision puis de l'ouïe. Une paralysie pseudobulbaire et bulbaire découlant de la détérioration progressive des motoneurones du bulbe rachidien est également observée et provoquera par conséquent des troubles respiratoires importants ainsi qu'une altération des reflex de déglutition menant les patients à bénéficier d'une sonde de gastrostomie pour s'alimenter. Il en résulte des enfants alités, spastiques, dont la vision, l'ouïe et les capacités à s'alimenter sont gravement altérées. (35). Avec les soins disponibles actuellement, l'espérance de vie peut atteindre la vingtaine d'année mais la plupart des enfants décèdent avant l'âge de 5 ans suivant l'apparition des premiers symptômes(36).

La **forme juvénile précoce** concerne environ 20 à 40 % des patients et se développe entre 3 et 16 ans(36). Certaines études ont montré des différences cliniques importantes entre la forme juvénile survenant avant l'âge de 6 ans, qualifiée de forme juvénile à début précoce et la forme juvénile survenant après 6 ans, alors qualifiée de forme juvénile à début tardif (42,43). D'ailleurs, certains professionnels de santé font cette distinction puisque la forme juvénile à début précoce possède de nombreuses similitudes avec la forme infantile de la MLD, en débutant souvent par des troubles moteurs importants ainsi que des anomalies de la marche. En revanche, la variante juvénile à début tardif est davantage caractérisée par des troubles cognitifs et comportementaux suivis d'une détérioration de la motricité centrale et périphérique. Cliniquement, on observe chez les patients des difficultés d'apprentissage souvent responsables d'une baisse des performances scolaires, des troubles du langage et de la concentration. Peu à peu, des troubles moteurs apparaissent également comme une hypertonie musculaire et une posture spastique déclenchant une régression rapide sur tous les aspects (moteur, cognitif, comportemental). La présence de ces troubles de la motricité aux premiers stades de la pathologie est un facteur pronostic négatif de son évolution(43).

La MLD de **l'adulte** touche environ 10 à 20 % des patients et se développe à partir de l'âge de 16 ans. Il s'agit de la forme la moins courante de MLD et également de la moins grave. On observe chez ces patients des symptômes psychotiques tels que des hallucinations et des illusions, des troubles comportementaux impactant la vie sociale, des troubles cognitifs, une polyneuropathie et des crises d'épilepsies. Ce tableau clinique mène souvent à un diagnostic à tort de démence précoce(44), de schizophrénie(45) ou encore de dépression(36). En effet, la MLD de l'adulte est caractérisée par une alternance entre des périodes de stabilité relative et des périodes de régression de la pathologie. Au stade terminal, les signes cliniques de la forme adulte se rapprochent de ceux des formes précédemment citées, avec progressivement une dépendance pour toutes les activités de la vie quotidienne : incapacités à s'habiller, incontinence urinaire, sonde de gastrostomie pour l'alimentation...L'espérance de vie se situe entre 20 et 30 ans après diagnostic de la MLD(36).

D. Diagnostic

La MLD doit être évoquée chez un patient qui présente des signes évocateurs de la pathologie associés à une Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) suspecte.

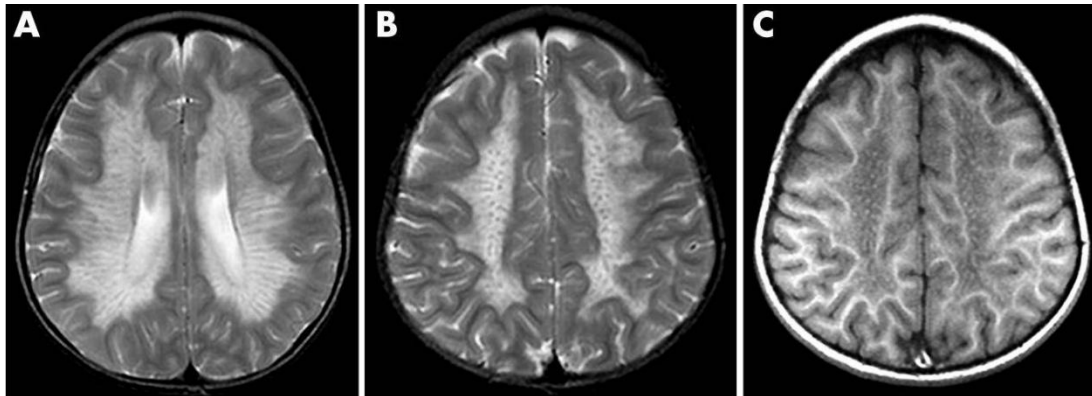


Figure 10 - Résultats de l'IRM observés dans la leucodystrophie métachromatique. (A) Bandes radiales hypointenses observées dans la substance blanche cérébrale hyperintense (ressemblant à de la peau de tigre) sur l'IRM axiale pondérée en T2. (B) Points hypointenses ressemblant à de la peau de léopard observés dans la même séquence au niveau du centrum ovale. (C) Points iso à hyperintenses observés dans la substance blanche cérébrale sur l'imagerie axiale pondérée en T1 (46)

Des anomalies symétriques et diffuses de la myéline périventriculaire sont souvent observées, associées à des zones hyperintenses comme nous le montre l'IRM ci-dessus. Un motif tigroïde ou des bandes radiales au sein de la substance blanche caractérisent également la pathologie, et plus la MLD progresse, plus ces lésions sont visibles(36).

Suite à cela, le diagnostic est établi par la mise en évidence d'un déficit en enzyme ARSA ainsi que la présence d'une concentration urinaire en sulfatides anormale. Des examens complémentaires pourront être ensuite réalisés pour confirmer le diagnostic comme un séquençage du gène ARSA ou PSAP afin d'identifier les mutations à l'origine de la MLD(46). Aussi, une évaluation de la taille des nerfs périphériques est possible afin d'en connaître davantage sur la progression de la pathologie et l'efficacité des traitements(35).

La MLD étant une maladie rare, elle n'est pas dépistée en pratique courante chez les fœtus et les nouveau-nés. En revanche, dans le cas où les parents auraient des antécédents familiaux de cette pathologie ou des enfants atteints de la MLD, un diagnostic anténatal est réalisé. Il est possible par exemple de déterminer l'activité de l'enzyme ARSA dans les cellules du liquide amniotique en réalisant une amniocentèse et en évaluant la quantité de sulfatides afin d'exclure un pseudo-déficit en ARSA. Les cellules des villosités chorales, dont le matériel

génétique est semblable à celui du fœtus, peuvent également être utilisées. Outre la détermination de l'activité enzymatique de l'ARSA, une analyse des mutations génétiques est possible mais n'est pas pour autant privilégiée du fait de mécanismes d'associations encore flous entre le génotype et le phénotype de la pathologie.

E. Diagnostic différentiel

Le tableau clinique de la MLD est très semblable à celui présent chez les patients atteints de déficits multiples en sulfatases ou de déficits en saposine B.

Outre ces déficits, la MLD peut être confondue avec d'autres leucodystrophies et maladies de surcharges lysosomales telles que la Maladie de Canavan, la maladie d'Alexandre ou encore la fucosidose. Un diagnostic différentiel est également important pour écarter le pseudo déficit en ARSA(36).

F. Prise en charge actuelle

La prise en charge de la leucodystrophie métachromatique est principalement de nature palliative afin de soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie des patients et réduire au maximum les complications. Cela passe par une prise en charge pluridisciplinaire à différents niveaux. A côté des traitements de soutien, les thérapies ciblées ont récemment vu le jour permettant d'agir sur la cause génétique de la MLD et donnant un espoir de guérison prometteur aux malades.

1. Les soins de soutien

Ces soins sont indispensables pour améliorer la vie quotidienne des patients et retarder la progression de leur pathologie.

Pour éviter le déclin intellectuel, le patient pourra par exemple être exposé à un environnement enrichi afin d'être continuellement stimulé. Pour les troubles neuromusculaires : de l'orthopédie, de la kinésithérapie ainsi qu'une activité physique adaptée pourront être mis en place. A cet ensemble de prises en charge, des traitements médicamenteux pourront être initiés (relaxants musculaires) pour soulager les contractures.

Concernant les difficultés pour s'alimenter, le patient pourra avoir recours à des thérapies d'aides à la déglutition, à des équipements d'aspiration contre la bave par exemple ou encore à une sonde de gastrostomie dans des cas plus graves. Des traitements pour lutter contre les reflux gastro œsophagiens, la constipation, l'insuffisance respiratoire ou encore l'épilepsie trouveront également leur place dans le parcours de soin des malades.

En bref, il existe autant de prises en charges symptomatiques qu'on retrouve de symptômes dans la MLD. A eux seuls, bien qu'ils ne permettent pas la guérison du patient, ils sont primordiaux pour faciliter leur progression à travers la pathologie.

2. Thérapies de cellules souches mésenchymateuses

Cette approche, actuellement en étude, consiste à greffer des Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) chez les patients atteints de la MLD. En effet, en plus de présenter de hauts niveaux d'ARSA, ces CSM ont la capacité de passer la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et d'atteindre le SNC(35). Un seul cas clinique a été décrit dans la littérature, chez une femme de 23 ans atteinte de la MLD de l'adulte et qui a bénéficié d'une greffe de CSM suite à une greffe de CSH allogéniques. Après 40 mois, cette patiente a montré une stabilisation neurologique de la pathologie. Aussi, aucune toxicité significative n'a été relevée suite à la greffe(47).

3. Thérapie de Remplacement Enzymatique (TRE)

La TRE est basée sur le principe de l'administration d'une enzyme ARSA humaine recombinante aux patients atteints de la MLD. Plusieurs études précliniques sont en cours, avec dans un premier temps une administration intraveineuse de la thérapie chez des modèles de souris atteints de la MLD. Cette étude a montré une faible biodisponibilité de l'ARSA dans le cerveau à cause de sa difficulté pour traverser de la BHE. Ainsi, une administration intrathécale a été proposée afin de concentrer la thérapie au niveau du SNC : une diminution importante de 51 à 56 % des dépôts des sulfatides a été observée. L'inconvénient de cette approche est la demi vie courte de l'enzyme (10 minutes), conditionnant l'efficacité du traitement à des administrations répétées, impossible en pratique courante. D'autres

alternatives sont actuellement en étude, mais pour le moment, cette alternative reste controversée et les résultats hétérogènes en termes d'efficacité.

4. Transplantation de cellules du sang de cordon

Les Cellules Souches (CS) présentes dans le sang du cordon ombilical et le placenta sont prélevées à la naissance d'un bébé par le personnel soignant, si elles sont en nombre satisfaisant pour permettre une potentielle future greffe. Après prélèvement, ce sang de cordon est congelé et stocké dans des banques spécialisées publiques ou privées sous forme d'« unité de sang ombilical ». Si un patient nécessite une greffe de CSH, ces banques de sang de cordon offrent une opportunité intéressante puisque les unités conservées sont prêtes à l'emploi, là où la recherche d'un donneur de moelle osseuse ou de sang périphérique pourrait prendre des semaines, voire des mois(48).

En termes d'efficacité, les patients atteints de formes infantiles ou juvéniles précoces qui reçoivent une greffe de CSH à partir du sang de cordon avant l'apparition de tout symptômes de la MLD ont conservé leurs capacités cognitives mais ils développent une neuropathie périphérique sévère(49). Cependant, comparé à des patients non traités, la neurodégénérescence est ralentie(50).

5. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de Cellules Souches Hématopoïétique (CSH) allogénique est une alternative thérapeutique permettant de corriger le déficit enzymatique en ARSA. Elle est réalisée à l'aide de CSH d'un donneur compatible (GCSH allogénique).

Elle est indiquée dans les formes les moins sévères de la MLD c'est-à-dire les formes juvéniles et adultes, bien que son utilisation dans les formes juvéniles reste controversée. En effet, les résultats des diverses études cliniques réalisées sont hétérogènes et les échantillons assez petits. De plus, ce type de thérapie doit être initié le plus rapidement possible après l'apparition des premiers symptômes afin d'être la plus efficace possible. Dans les formes infantiles précoces ou tardives, la GCSH allogénique n'est pas recommandée puisque la progression de la maladie serait plus rapide que le rythme de prise de greffe : les monocytes et macrophages du donneurs n'auraient pas le temps de migrer assez rapidement vers le SNC

afin de remplacer les cellules altérées. Il en est de même pour le délai de reconstitution de l'activité enzymatique de l'ARSA, largement supérieur à la vitesse de progression de la MLD. Au-delà de son indication restreinte aux formes les moins graves de la MLD, la GCSH allogénique est conditionnée par la disponibilité d'un donneur compatible au niveau du système des Antigènes Leucocytaires Humains (HLA) ainsi que par le délai de recherche de ce dernier. Généralement, cette alternative permet de stabiliser la maladie et de diminuer la morbidité des malades. Il existe tout de même des risques, notamment celui de rejeter le greffon ou de développer une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, Graft versus Host Disease)(36).

Récemment, une thérapie génique développée par un laboratoire anglais Orchard Therapeutics et commercialisée sous le nom de LIBMELDY® a vu le jour. Elle est basée sur le principe de greffe de CSH mais cette fois, collectées dans la moelle osseuse ou le sang du patient et modifiées génétiquement afin qu'elles expriment un gène de l'ARSA non muté, avant de lui être réadministrées. Cette greffe est alors appelée « Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques Autologue » puisque les CSH proviennent du malade.

II. Le LIBMELDY®, un espoir prometteur dans la leucodystrophie métachromatique

Le LIBMELDY® est une population de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) exprimant le CD34+ qui a été génétiquement modifiée afin d'exprimer le gène fonctionnel de l'enzyme ARSA. Le titulaire de son AMM, Orchard Therapeutics dispose d'un laboratoire exploitant en France, Pharma Blue.

A. Fabrication, administration et posologie du LIBMELDY®

1. Prélèvement et sélection des CSH du patient

Les CSH du patient sont récoltées à partir de la moelle osseuse ou du sang périphérique mobilisé (SPm) par aphérèse. Le choix quant à la technique de prélèvement des cellules est laissé au médecin traitant qui s'appuiera sur différents critères tels que l'âge du patient, son poids, son état clinique et les conditions de l'accès veineux. En pratique, le SPm est privilégié comme source de CSH car moins invasif pour le patient mais certaines situations nécessitent

une ponction lombaire pour récolter la moelle osseuse. C'est le cas des nourrissons et enfants pesant moins de 7 kilogrammes (kg) en cas de contre-indication formelle à l'utilisation de facteurs de croissances et/ou agents de mobilisation nécessaires dans le cas d'une collecte de SPm, et lorsque la mise en place d'un cathéter d'aphérèse n'est pas possible(51).

Si le sang périphérique est choisi comme source de CSH, il faudra au préalable que le patient passe par une phase de mobilisation des CSH. Ce phénomène permet aux CSH de quitter transitoirement le compartiment médullaire pour circuler dans le compartiment sanguin afin d'être disponible lors des prélèvements(52). Le patient recevra tout d'abord une chimiothérapie par perfusion intraveineuse durant une heure, sur deux jours de suite, créant alors un climat d'aplasie médullaire. Suite à cela, un facteur de croissance hématopoïétique, le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Facteur de Croissance des Colonies Granulocytaires, G-CSF) sera administré au patient par voie sous cutanée pendant 7 à 10 jours associé ou non Plérixafor à partir du 3^{ème} jour de traitement par G-CSF. Ce n'est qu'après cette phase de mobilisation que le prélèvement du sang périphérique pourra débuter. Le patient dispose alors de deux voies veineuses, l'une permettant l'entrée du sang dans le système et l'autre permettant sa sortie. Durant la séance, qui dure entre 3 et 5 heures, les CSH exprimant la protéine transmembranaire CD34+ sont sélectionnées et purifiées par centrifugation puisqu'elles sont les précurseurs de toutes les cellules sanguines du système immunitaire. Il y a donc un intérêt spécifique à corriger l'ADN de ces cellules. En moyenne, 1 à 2 séances d'aphérèse sont nécessaires pour collecter un minimum de $8 \text{ à } 10 \times 10^6$ cellules CD4+ par kg de poids de corps(51).

Si la moelle osseuse est choisie comme source de CD4+, il est recommandé d'effectuer une première ponction lombaire afin de réaliser une numération cellulaire sur l'échantillon et estimer quel volume de MO prélever pour atteindre le minimum de 10×10^6 cellules par kg de poids de corps recommandé(51).

Un prélèvement supplémentaire d'un minimum de 2×10^6 CSH CD4+ doit être effectué quelle que soit la source de cellules choisie. Ce prélèvement, appelé « prélèvement de secours » sera utilisé en remplacement si la qualité du LIBMELDY® est compromise après le début du traitement myéloablatif et avant l'administration du LIBMELDY®, également en cas de rejet de la greffe ou d'aplasie médullaire prolongée suite au traitement. Ces cellules seront cryoconservées avant tout conditionnement d'aplasie médullaire(51).

2. Modification des CSH par vecteur lentiviral

Les CSH récoltées seront mises en culture en présence d'un vecteur lentiviral (VLV ARSA) dont la fonction sera de transporter une copie fonctionnelle de l'ARSA jusqu'au génome des cellules du patient. Ce vecteur viral n'a plus la capacité de se multiplier mais il peut passer la membrane des CSH afin d'atteindre leur noyau et donc leur génome. Au sein du noyau des CSH, le vecteur viral va insérer dans l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) une ou plusieurs copies d'un ADN codant (ADNc) pour l'enzyme ARSA fonctionnelle. Ainsi, quand les CSH se multiplieront, les cellules filles exprimeront le gène fonctionnel de l'ARSA et pourront coder pour une enzyme ARSA fonctionnelle. Une fois que la population de CSH génétiquement corrigée a été produite, elle sera congelée et cryoconservée dans un laboratoire spécialisé(53).

3. Conditionnement myélosuppressif

Avant de pouvoir réinjecter les cellules génétiquement modifiées au patient, ce dernier devra suivre un traitement myéloablatif à base de Busulfan dont l'objectif est tripartite(54) :

- **Assurer une immunosuppression** de l'hôte (le patient) : cette immunosuppression permettra d'éviter que le système immunitaire du patient ne reconnaisse le greffon comme du « non-soi » et ne déclenche une réaction immunitaire susceptible de provoquer une maladie du greffon contre l'hôte
- **Libérer de l'espace** en vue de la réinjection du pool de cellules génétiquement modifiées
- **Réduire le nombre de CSH portant un gène muté** de l'ARSA

Le Busulfan est utilisé dans le cadre du conditionnement préalable à une greffe de CSH car il a des propriétés alkylantes de l'ADN cellulaire, permettant de ralentir voire stopper la croissance des cellules de la moelle osseuse(55). Ainsi, on parle de traitement « myéloablatif » ou « myélosuppressif » car il créera une aplasie de la moelle osseuse qui sera « au repos » et ne produira que très peu de cellules. Les essais cliniques réalisés sur le LIBMELDY® ont discerné 2 types de conditionnements : le conditionnement dit « submyéloablatif » (SMAC) dont l'aire sous la courbe cumulée ciblée est de 67,200 $\mu\text{gxh/L}$ et le conditionnement myéloablatif (MAC) dont l'aire sous la courbe cumulée cible s'élève à 85,000 $\mu\text{gxh/L}$. Le choix entre la procédure SMAC ou MAC revient au médecin en considérant les caractéristiques cliniques du patient (âge, fonction hépatique, prématurité, thrombophilie). Ce traitement ne doit pas être débuté

avant que les poches de CSH du patient, ainsi que la poche de secours n'aient été reçues et stockées dans le centre de traitement qualifié(51).

Par ailleurs, il est recommandé que les patients reçoivent un traitement prophylactique pour les maladies veino-occlusives ainsi que pour les complications liées aux Microangiopathies Thrombotiques Associées à une Greffe (MAT-AG) ou le Syndrome Hémolytique et Urémique Atypique (SHUa). Aussi, l'immunosuppression due au conditionnement myélosuppressif augmente le risque infectieux qui doit être anticipé avec la mise en place d'une prophylaxie antifongique, antivirale et antibactérienne. Le patient sera également placé dans une chambre stérile et une surveillance accrue des virus les plus sujets à réactivation doit être prévue(51). Cette prise en charge spécifique augmente sans nul doute les coûts liés au traitement par LIBMELDY®.

4. Administration de la thérapie génique au patient

Le pool de CSH génétiquement modifié sera décongelé par le centre de traitement de manière à ce qu'il puisse être administré dès que la décongélation touche à sa fin dans le but d'assurer la qualité du produit. L'administration de la poche doit être terminée dans les deux heures suivant la décongélation. Avant l'administration du LIBMEDLY®, l'identité du patient doit être vérifiée en s'assurant qu'elle corresponde aux informations inscrites sur la ou les poches disponibles ainsi que sur la fiche d'information du lot. Ensuite, le LIBMELDY® est administré au patient par perfusion intraveineuse via un cathéter veineux central. Une seule poche doit être administrée par heure, et ce, en respectant un débit de 5 mL/kg/heure, en moins de 30 minutes(51). Une fois que les cellules auront rejoint la moelle osseuse, elles pourront se diviser et se différencier dans l'ensemble des cellules des lignées myéloïde (monocytes, macrophages, granulocytes, mégacaryocytes, cellules dendritiques, érythrocytes) et lymphoïde (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules NK)(56).

Il est recommandé d'administrer une dose intraveineuse de chlorphéniramine (0,25mg/kg de poids de corps) 15 à 30 minutes avant la perfusion de LIBMELDY® afin de prévenir le risque de réaction allergique(51). Ainsi, la prescription du LIBMELDY® est réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

B. Données cliniques d'efficacité

L'efficacité clinique du LIBMELDY® a été évaluée dans ses deux formes différentes, à savoir :

- **Sa forme fraîche**, non cryoconservée : les données proviennent d'une étude d'enregistrement (201222) et de 3 programmes d'accès élargis
- **Sa forme cryoconservée**, soit la forme commercialisée : les données proviennent de l'étude 205756

Un autre essai a été initié le 17/01/2022 mais les mesures du critère principal ne s'achèvent que le 31/03/2025, date à laquelle ce travail de thèse aura été clôturé. Il s'agit d'un essai ouvert, non randomisé, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une perfusion unique d'OTL-200 (LIBMELDY®) chez des patients atteints de leucodystrophie métachromatique juvénile tardive.

L'ensemble de ces études ont été conduites au sein de l'Institut Téléthon de la thérapie génique (OSR-TIGET) de l'Hôpital Saint Raffaele, à Milan en Italie.

Outre les critères d'efficacité cliniques sur lesquels nous allons nous concentrer dans la suite de ce cette thèse, de nombreux autres critères principaux et secondaires s'intéressant à la toxicité du LIBMELDY®, à sa tolérance et à sa sécurité d'emploi ont été évalués dans ces études.

1. Forme fraîche du LIBMELDY®

Les données collectées sur l'évaluation de la forme fraîche du LIBMELDY® proviennent de deux sources : une étude d'enregistrement (20122) et 3 programmes d'accès élargis.

1.1. Design

a. *Etude 201222 (autre identifiant : Eudract 2009-017349-77)*

Il s'agit d'un essai clinique ouvert de phase 1/2, prospective, non randomisé, de supériorité, dont le but est d'attester la sécurité et l'efficacité du LIBMELDY® (appelée « thérapie génique OTL-200 » ou encore « GSK2696274 »). Le groupe traité a été comparé à une cohorte historique de patients témoins. Cette étude a débuté le 09/04/2010 et la date de fin de l'étude est estimée au 15/03/2025.

D'après le dernier rapport intermédiaire qui a eu lieu le 04/03/2022, la durée médiane de suivi est de 9,5 ans post-traitement (min=6,5 ans ; max=11 ans) pour les enfants atteints de la forme infantile tardive, (n=9) et 7,5 ans (min=0,6 an ; max= 10,6 ans) pour ceux atteints de la forme juvénile précoce (n=11). Au total, 20 patients ont été inclus(51).

b. Programmes d'accès élargis

Ces programmes d'accès élargis permettent à des patients sans alternative thérapeutique satisfaisante et atteints d'une maladie souvent grave et/ou rare, d'avoir accès à un traitement expérimental en dehors du cadre des essais cliniques. Parmi ces derniers, on retrouve entre autres, l'usage compassionnel, l'accès précoce, l'accès géré, ou les programmes pour des patients désignés(57). Nous décrivons une partie de ces accès dérogatoires dans la partie 3) II) D).

Ainsi, dans le cadre de ces 3 programmes, 9 patients au total ont pu bénéficier d'un traitement par LIBMELDY® avec un suivi médian de 5,0 ans (min=4,5 ans; max=6,1 ans)(51) pour les 7 enfants atteints de la forme infantile tardive, de 1,14 ans pour l'enfant atteint de la forme juvénile précoce asymptomatique et de 8,7 ans pour l'enfant atteint de la forme juvénile précoce paucisymptomatique. Parmi ces derniers(58) :

- 1 provenait du CUP 207394 (Compassionate Use Programmes (CUP), programme d'usage compassionnel)
- 3 provenaient du HE 205029 (Hospital Exemption (HE), exemption hospitalière)
- 5 provenaient du SUP 206258 (programme d'usage compassionnel)

Dans les parties qui suivent, nous considérerons l'« étude » comme le regroupement des données de l'étude 201222 et des 3 programmes d'accès élargis.

1.2. Caractéristiques démographiques de la population (n=29)

Parmi les 29 patients inclus dans cette étude, 20 étaient présymptomatiques et 9 présentaient des symptômes précoces au moment de l'administration du traitement. Aussi, 16 d'entre eux étaient atteints d'une forme infantile tardive et 13 d'une forme juvénile précoce. Le détail des caractéristiques démographiques de la population de patients est

résumé dans le tableau ci-dessous issu du Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) du LIBMELDY®(51).

		Patients présymptomatiques		Patients présentant des symptômes précoces	
		Sous-groupe ayant une forme infantile tardive (N = 15)	Sous-groupe ayant une forme juvénile précoce (N = 5)	Sous-groupe ayant une forme infantile tardive (N = 1)	Sous-groupe ayant une forme juvénile précoce (N = 8)
Sexe, n (%)					
Féminin	5 (33)	2 (40)		1 (100)	5 (63)
Masculin	10 (67)	3 (60)		0	3 (38)
Âge au moment de la thérapie génique, en mois					
Médiane	13,1	48,9		23,3	77,9
Min	7,6	11,4		23,3	38,8
Max	17,8	66,8		23,3	139,9

Figure 11 - Caractéristiques démographiques de la population de patients (n=29) (51)

1.3. Traitements

Comme nous l'avons vu dans la partie sur la fabrication et l'administration du LIBMELDY®, il existe 2 modes de prélèvement des CSH. Dans cette étude, la moelle osseuse a été utilisée chez 19 patients afin de récupérer les CSH, et le sang périphérique chez 10 patients.

Ensuite, le conditionnement myéloablatif a été mis en place et une analyse en sous-groupe a été réalisée en fonction du régime SMAC ou MAC. Aucune différence significative n'a été relevée en fonction du sous-groupe que ce soit sur la prise de greffe des cellules transduites ou de l'activité de l'ARSA dans la moelle osseuse et les Cellules Mononuclées du Sang Périphérique (PBMC, Peripheral Blood Mononuclear Cells).

1.4. Résultats d'efficacité

En termes d'efficacité, 2 critères de jugements **principaux** (parmi 8) et un critère **secondaire** (parmi 4) ont été étudiés chez les 29 patients inclus :

- La mesure de la **fonction motrice globale** (principal) : évaluée par le score « *Gross Motor Function Measurement* (GMFM). Ce test est destiné aux enfants présentant une détérioration neuromotrice d'origine centrale, tels que ceux atteints de la MLD. Il est composé de 66 ou 88 items sur les capacités du patient à marcher, s'agenouiller, ramper, courir...Le score obtenu est exprimé en pourcentage, où 100 % représente la réussite de tous les exercices
- **L'activité de l'ARSA** dans la moelle osseuse et les PBMC (principal)
- Le **Quotient Intellectuel** (QI) > 55 après le traitement par LIBMELDY® (secondaire)

a. Score GMFM

Les résultats obtenus dans chacune des sous populations ont été comparés aux données de patients provenant d'une cohorte historique (HN) et non traités par LIBMELDY® en ajustant sur l'âge. Les données complètes sont présentées dans le *tableau 1* en annexe et ont été résumées dans le graphique ci-dessous :

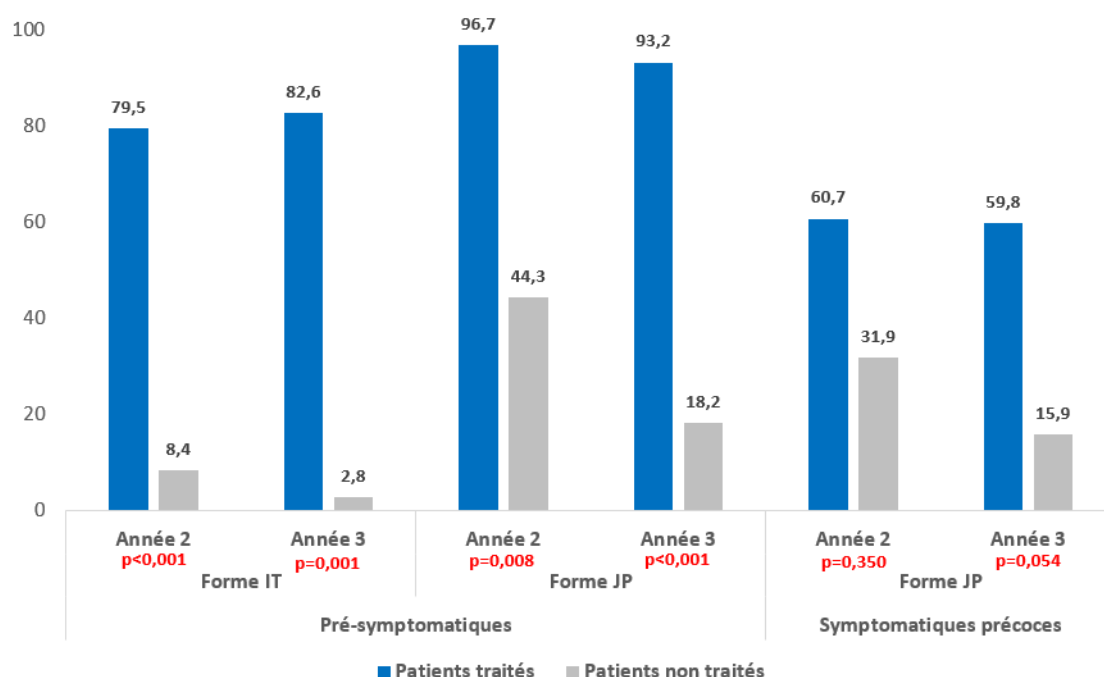


Figure 12 - Score moyen ajusté de la GMFM (%) à l'année 2 et 3 des patients traités et non traités par LIBMELDY® (IT : Infantile Tardive, JP : Juvénile Précoce)

Dans le sous-groupe des patients présymptomatiques, atteints de la forme infantile tardive :

- **Après 2 ans de traitement**, le score GMFM moyen était de 79,5 % (n=10) pour les patients traités par LIBMELDY® contre 8,4 % (n=8) pour les patients issus de la cohorte historique. Ainsi, une différence statistiquement significative de 71 % entre les deux groupes a été constatée, avec une p-value < 0,001
- **Après 3 ans de traitement**, la différence dans le score GMFM était encore plus marquée entre le groupe traité par LIBMELDY® et le groupe témoin (82,6 % VS 2,8 %), atteignant 79,8 % (p<0,001)

Dans le sous-groupe de patients présymptomatiques atteints de la forme juvénile précoce, la différence entre les scores GMFM pour les patients traités et les patients non traités est également statistiquement significative (p<0,008 à l'année 2 et p<0,001 à l'année 3) mais moins importante que pour les patients atteints de la forme infantile tardive. Cela peut s'expliquer notamment par des scores GMFM meilleurs au départ pour la cohorte historique chez les patients présentant une forme juvénile précoce par rapport à ceux atteints de la forme infantile tardive.

Dans le sous-groupe des patients symptomatiques précoces atteints de la forme juvénile précoce, le score GMFM est plus bas lors de la 2^{ème} et 3^{ème} année post-traitements par rapport aux patients atteints de la même forme mais présymptomatiques :

- **A l'année 2**, le score GMFM est de 60,7 % dans le groupe de patients traités alors qu'il était de 96,7% pour les patients présymptomatiques
- **A l'année 3**, le score GMFM était de 59,8 % contre 93,2% pour les patients présymptomatiques

Cependant, on constate tout de même une augmentation statistiquement significative du score par rapport au groupe témoin, que ce soit 2 ans (p=0,350) ou 3 ans (p=0,054) après le traitement par LIBMELDY®.

Aussi, une évaluation de la détérioration de la fonction globale motrice a été réalisée chez les patients atteints de la forme juvénile précoce avec des symptômes précoces au

moment de l'administration du LIBMELDY®. 4 ans après l'apparition de la MLD, 62,5 % des patients avaient un score GMFM de niveau 5 ou plus dans le groupe ayant bénéficié du LIBMELDY®, c'est-à-dire qu'ils avaient conservé leurs capacités de locomotion et à s'asseoir sans soutien. Ce taux n'était que de 26,3 % dans le groupe de patients non traités par la thérapie, ce qui témoigne de l'efficacité du LIBMELDY® pour ralentir la progression de la MLD.

b. Activité de l'ARSA

L'activité de l'enzyme ARSA a été mesurée dans les PBMC avant le traitement et deux ans après le traitement par LIBMELDY® chez les patients présymptomatiques et symptomatiques précoces. Les données complètes sont disponibles dans le *tableau 2* en annexe et sont résumées dans le graphique suivant :

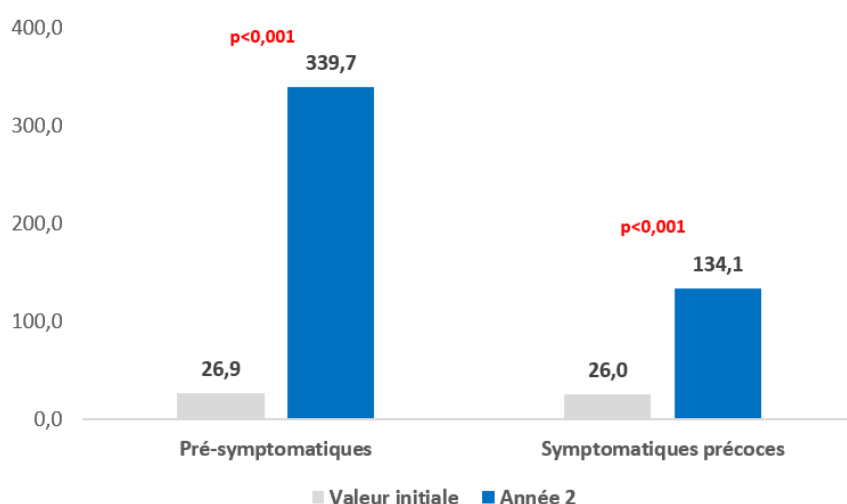


Figure 13 - Activité de l'ARSA, mesurée dans les PBMC, au départ et 2 ans après traitement chez les patients présymptomatiques et à symptômes précoces

Chez les patients présymptomatiques, la valeur initiale de l'ARSA était de 26,9 en moyenne et elle a atteint 339,7 après 2 ans de traitement, correspondant à un facteur multiplicateur de 20 et rendant cette différence statistiquement significative ($p < 0,001$). Pour les patients symptomatiques précoces, le facteur multiplicateur entre la valeur initiale de l'ARSA et celle mesurée après 2 ans de traitement n'est pas si grand, et cela pourrait être expliqué par l'état clinique des patients, qui présentaient déjà des symptômes au moment de l'administration du LIBMELDY®. Ainsi, la présence de symptômes au moment du traitement

semble être un facteur défavorisant à l'augmentation de l'activité de l'enzyme, bien celle-ci soit passée de 26 à 134 en 2 ans.

L'analyse de l'activité de l'ARSA à 2 ans post-traitement était un co-critère principal de l'étude 201222 mais cette analyse s'est poursuivie jusqu'à 7 ans (84 semaines) après l'administration du LIBMELDY®.

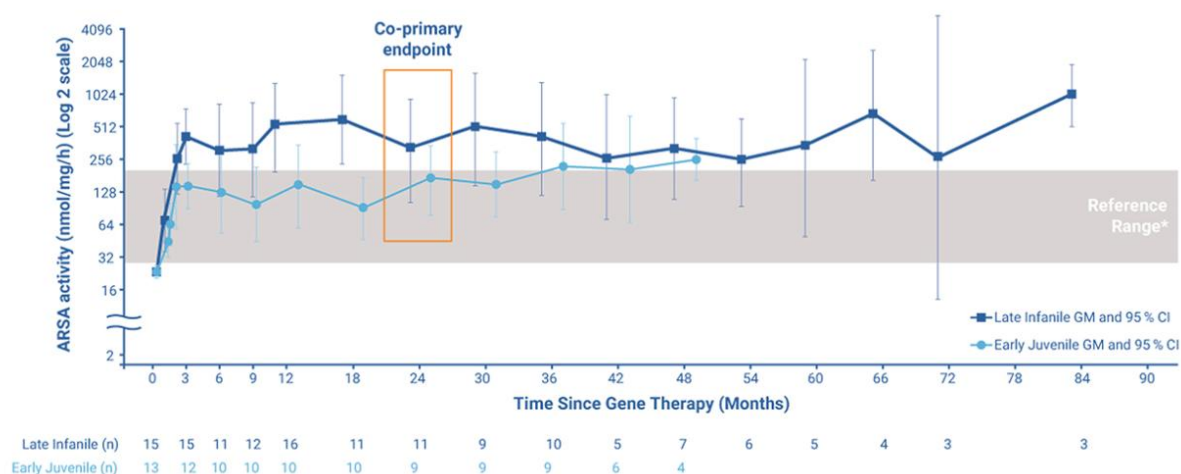


Figure 14 - Activité de l'ARSA dans les PBMC au fil du temps et par sous-type de maladie (ensemble des données intégrées d'efficacité n=29) (58)

Comme nous le montre le graphique ci-dessus, une activité de l'ARSA dans l'intervalle de valeurs normales a été observée dans le compartiment sanguin dès 3 mois après l'administration du LIBMELDY® pour chacune des sous populations. Cette reconstitution de l'activité de l'ARSA s'est maintenue jusqu'à 7 ans après le traitement témoignant de l'efficacité à long terme du LIBMELDY®.

Les résultats dans le compartiment hématopoïétique sont en accord avec ceux observés au niveau de la moelle osseuse et du liquide céphalo-rachidien. En effet, les prélèvements de moelle osseuse des patients traités par LIBMELDY® ont montré un nombre de copies du vecteur lentiviral dans les CSH CD34+ persistant tout au long du suivi signe d'une prise de greffe stable et durable, et cela dès 1 mois post-traitement. Ces résultats témoignent d'une correction sur plusieurs lignées des CSH du patients, capables de produire la protéine ARSA fonctionnelle sur le long terme et assurant un bénéfice clinique durable. Au niveau du liquide

céphalo rachidien, l'ARSA est devenue détectable chez tous les patients 6 mois après l'administration du LIBMELDY® et a atteint des niveaux de référence au cours de la première année post-traitement, en restant stable pendant toute la durée du suivi.

c. Quotient intellectuel (QI) et quotient de développement (QD)

En fonction de l'âge du patient, un test de QD (enfants de moins de 3 ans environ) (59) ou de QI (enfants de 3 ans à 16 ans) a été réalisé après le traitement par LIBMELDY® afin d'estimer les capacités de développement de l'enfant ou les capacités linguistiques et cognitives. Le QI/QD est un critère clinique pertinent au même titre que le score GMFM et le niveau d'ARSA car il fait partie intégrante de la symptomatologie de la MLD.

Au sein du sous-groupe de patients traités par LIBMELDY® et atteints de la forme infantile tardive, 14 étaient présymptomatiques et 1 symptomatique précoce. Parmi ces 15 patients, 12 présentaient un QI relativement constant tout au long du suivi, dans l'intervalle normal c'est-à-dire égal à 100 ± 15 . En revanche, 2 patients ont eu un score de QI < 55 ce qui révèle un handicap sévère. Si l'on considère le groupe comparateur de la cohorte historique, les résultats montrent un QI < 55 et même proche de 0 pour la totalité des patients. Le LIBMELDY® semble donc ralentir le déclin cognitif et intellectuel qui est fatal dans la MDL, permettant aux patients d'atteindre un QI dans un intervalle normal et de le maintenir pendant toute la durée du suivi.

Dans le groupe de patients traités et atteints de la forme juvénile précoce, 4 patients étaient présymptomatiques et 6 présentaient des symptômes précoces de la MLD. Tous les patients présymptomatiques (4/4) et 4 patients symptomatiques précoces (4/6) ont maintenu un QI > 55 . Dans la cohorte comparative de patients non traités, 11 patients parmi les 12 ont montré un QI < 55 soit en dessous du seuil de handicap sévère. Une fois encore, le LIBMELDY® semble être efficace pour prévenir la dégradation des fonctions intellectuelles, linguistiques et développementales chez les patients atteints de la forme juvénile précoce qu'ils soient atteints de symptômes précoces ou non.

d. *Survie globale*

Au moment de l'analyse des données de survie, c'est-à-dire à une période de suivi médiane de 3 ans environ (min= 0,99 an ; max= 7,51 ans), aucun des 16 patients atteints de la forme infantile tardive et traités par LIBMELDY® n'est décédé (survie globale de 100 %). Dans ce même groupe (n=16), 4 patients, tous présymptomatiques, ont survécu 6 ans ou plus après le traitement par LIBMELDY®, et 2 patients, également présymptomatiques étaient en vie 7 ans ou plus après le traitement par LIBMELDY®. Dans le groupe témoin, 12 patients sur 19 étaient décédés au moment de l'analyse représentant un taux de survie de 36,8 %.

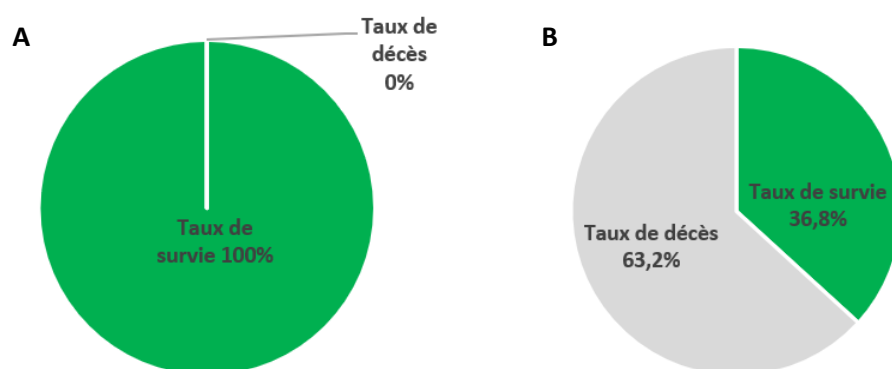


Figure 15 - Taux de survie et de décès chez les patients atteints de la forme infantile tardive, traités (A) et non traités (B)

Si l'on considère les patients atteints de la forme juvénile précoce, les résultats sont similaires à ceux observés chez les patients atteints de la forme infantile tardive. En effet, une survie médiane de 3,5 ans environ (min=0,64 an ; max=6,55 ans) a été observée dans le groupe de patients traités. Dans le groupe de 5 patients présymptomatiques, 1 décès a été enregistré et considéré comme non lié à la prise de LIBMELDY® puisqu'il s'agissait d'un infarctus du myocarde. De même, dans le groupe des 8 patients traités à un stade de symptômes précoces, 2 patients sont décédés en raison de la progression de la MLD ; une fois encore, ces décès n'ont pas été considérés comme étant liés à l'administration du LIBMELDY®. Dans le groupe témoins, 3 patients parmi les 12 inclus étaient décédés au moment de l'analyse.

2. *Forme cryoconservée du LIBMELDY® (essai 205756)*

2.1. *Design*

Il s'agit d'un essai clinique ouvert à un seul bras, interventionnel, de phase 2 évaluant la forme cryoconservée du LIBMELDY®, soit la forme commercialisée. Il a débuté le

25/01/2018 et le recueil des données du critère principal s'est achevé le 06/04/2022. La date de clôture estimée de l'essai est fixée au 31/01/2026.

6 patients sont actuellement inclus dans l'essai, tous présymptomatiques. 3 présentent une forme infantile tardive et 3 une forme juvénile précoce. Le suivi médian post-traitement est de 0,87 an (min=0,0 an ; max= 1,47 ans).

2.2. Critères de jugement

Un seul critère de jugement principal, relatif à l'efficacité, a été choisi pour évaluation à 24 mois après l'administration du LIBMELDY®, à savoir la modification du score de mesure de la fonction motrice globale (GMFM).

Différents critères d'évaluation secondaires ont été retenus tels que la modification du score de mesure de la fonction motrice globale (GMFM) à d'autres intervalles que celui considéré dans le critère principal (jusqu'à 5 ans après le traitement), la modification de la vitesse de conduction nerveuse (VCN), la greffe mesurée par le pourcentage de progéniteurs clonogènes lentiviraux positifs dans la moelle osseuse, le niveau du nombre de copies du vecteur dans les cellules mononucléaires de la moelle osseuse ou encore la modification de l'activité de l'ARSA dans les PBMC totales.

2.3. Résultats cliniques d'efficacité

Les résultats préliminaires d'efficacité ont montré des niveaux de prise de greffe, un nombre de copies du vecteur et une activité de l'ARSA dans les PBMC à différents moments après l'administration du LIBMELDY®, qui sont similaires à ceux observés chez les patients traités par la forme fraîche.

Les résultats cliniques d'efficacité du LIBMELDY® sont donc prometteurs pour ralentir la progression de la MLD et pour améliorer la qualité de vie des patients, que ce soit avec la forme fraîche ou la forme cryoconservée de la thérapie génique. En effet, nous allons voir dans la suite de ce travail de thèse que ces résultats ont notamment permis au LIBMELDY® d'aller plus loin dans l'accès au marché et d'être disponible pour certains patients.

C. Autorisation de mise sur le marché, remboursement, prix

1. AMM

Le LIBMELDY® a obtenu le statut de **médicament orphelin** le 13 avril 2007 (EU/3/07/446) et son **autorisation de mise sur le marché** par procédure centralisée le 17 décembre 2020 attestant se son rapport bénéfice risque favorable, de sa sécurité et de sa qualité pharmaceutique. Il est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (60):

- chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie
- chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif

Si nous avons vu dans les parties précédentes qu'il existait de nombreuses incitations pour faciliter l'octroi de l'AMM, cette dernière n'est qu'une première étape dans la mise à disposition du traitement aux patients atteints de la MLD. Pour rappel, suite à l'AMM centralisée délivrée par la CE, le laboratoire exploitant peut décider de faciliter la mise à disposition de son traitement en établissant une demande de remboursement et de fixation de son prix. Bien que cette autorisation soit valable dans l'Espace Economique Européen (34), il en revient à chaque état membre de décider ou non de son remboursement par les organismes payeurs de son système de santé.

2. Processus de remboursement et de fixation du prix

2.1. Evaluation médico-technique par la CT

En France, le remboursement d'un médicament est conditionné par l'inscription sur l'une des listes positives, permettant alors sa prise en charge par le système national de sécurité sociale (liste « ville », « collectivités », « en sus »). Les MTI, comme le LIBMELDY® relèvent de la liste des « collectivités » car disponibles à l'hôpital. S'ils présentent un caractère innovant, les MTI peuvent faire l'objet d'une inscription sur une autre liste, appelée liste « en sus », permettant leur prise en charge à un tarif « en sus », c'est-à-dire « en plus » donc supérieur aux tarifs prévus d'hospitalisation, qu'on appelle également « groupes homogènes de séjour » (GHS).

Afin d'espérer être inscrit sur l'une de ces listes, la nouvelle thérapie doit faire l'objet d'une évaluation médico-technique par un organisme national des technologies de santé (ETS). En France, c'est la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui va évaluer le bénéfice clinique de la thérapie grâce au dossier soumis par l'industriel, appelé Note D'intérêt Thérapeutique (NIT)(61). La CT va s'appuyer sur un projet d'avis du Service d'Evaluation du Médicament (SEM) afin d'émettre un avis définitif sur ce bénéfice clinique à travers le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR) du médicament concerné. Le niveau de SMR et d'ASMR de la thérapie permettront respectivement à l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) de fixer un taux de remboursement (qui ne deviendra officiel qu'après publication d'un arrêté au JORF par le Ministère des Solidarités et de la santé), et au CEPS de fixer le prix.

Le SMR répond à la question suivante : « *Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?* ». La CT se base sur plusieurs éléments pour le déterminer, à savoir:

- La **gravité** de l'affection ;
- **L'efficacité** (quantité d'effet) et les effets indésirables du médicament ;
- Le caractère **préventif, curatif, symptomatique** du médicament ;
- Sa **place dans la stratégie thérapeutique**, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;
- Son **intérêt pour la santé publique** : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins

Sur la base de l'ensemble de ces critères, la CT détermine un niveau de SMR soit insuffisant, correspondant un avis défavorable au remboursement, soit faible (avis favorable au remboursement à hauteur de 15 %), soit modéré (avis favorable au remboursement à hauteur de 30 %) ou bien important (avis favorable au remboursement à hauteur de 65 %).

> Intérêt clinique – SMR		> Taux de remboursement
• Important	Avis favorable au remboursement	65 %
• Modéré		30 %
• Faible		15 %
• Insuffisant	Avis défavorable au remboursement	Non remboursé

Figure 16 - Service Médical Rendu et taux de remboursement (63)

L'ASMR quant à elle, met en évidence le progrès apporté par le médicament par rapport aux autres traitements disponibles sur le marché pour cette indication. La CT examine alors les données cliniques fournies par l'industriel, les comparaisons avec d'autres traitements en termes d'efficacité et de tolérance, la couverture du besoin thérapeutique et l'impact sur la qualité de vie. Dans le cas du LIBMELDY®, aucun comparateur cliniquement pertinent n'a été retenu puisque la greffe de CSH est considérée comme inefficace dans les formes infantiles tardives ou les formes précoces associées à des symptômes neurologiques et controversée, comme nous l'avons vu dans la partie précédente. Il existe alors 5 niveaux d'ASMR résumés ci-dessous et correspondants chacun à une revendication de prix par rapport aux thérapies existantes(63).

> Progrès thérapeutique – ASMR		
• Majeure	ASMR I	ASMR I à IV : possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs
• Importante	ASMR II	
• Modérée	ASMR III	
• Mineure	ASMR IV	
> Pas de progrès thérapeutique		ASMR V : ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement
• ASMR V		

Figure 17 - Niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (63)

Le niveau d'ASMR octroyé par la HAS permet d'orienter le CEPS pour fixer le prix du médicament, qui fera très souvent l'objet d'une négociation avec l'industriel.

Le 9 février 2021, le laboratoire exploitant de l'AMM, Orchard Therapeutics a déposé une demande d'inscription du LIBMELDY® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités afin de permettre son financement par la Sécurité Sociale et le rendre disponible aux patients atteints de le MLD dans les indications de l'AMM. Suite à cette demande, le 21 avril 2021, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a considéré que (60):

- **Le SMR par le LIBMELDY® était important et l'ASMR modérée (III)** uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique
- **Le SMR était insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres enfants du périmètre de l'AMM correspondant aux enfants symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique

La Commission de la Transparence a alors donné un avis (60):

- **Favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie**, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique
- **Défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres enfants du périmètre de l'AMM correspondant aux **enfants symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie**, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

Cela signifie que le LIBMELDY® pourra espérer une prise en charge uniquement dans une partie du scope de son AMM.

Au-delà de l'évaluation scientifique et médicale réalisée par la CT de la HAS, certains médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation **médico-économique** afin de juger de leur impact sur les dépenses de santé(64). C'est le cas du LIBMELDY® et des autres MTI. En effet, pour certaines thérapies se revendiquant comme innovantes dont l'ASMR est majeure,

importante ou modérée et qui sont susceptibles d’avoir un impact significatif sur les dépenses de l’assurance maladie, une analyse médico-économique vient compléter le processus d’accès au remboursement et au prix. Depuis le 1^{er} janvier 2023, afin de juger de l’impact significatif sur les dépenses de santé (65):

- Soit l’industriel revendique que la thérapie est susceptible d’avoir un impact sur l’organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les modes de prise en charge des patients
- Soit le Collège de la HAS se base sur le chiffre d’affaires prévisionnel du médicament. Si ce dernier est supérieur à 20 millions d’euros Hors Taxes (HT) lors de la 2^{ème} année de commercialisation, alors l’impact sur les dépenses de l’assurance maladie est jugé significatif
- Soit il s’agit d’un MTI

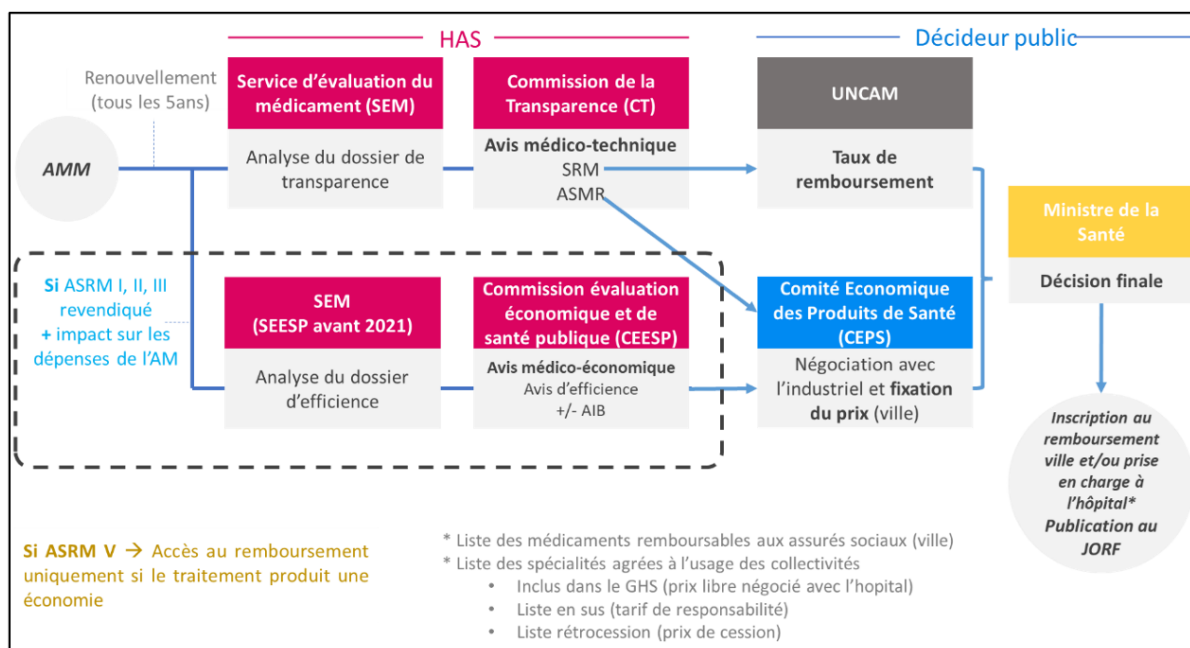


Figure 18 - Résumé des étapes clés d'une spécialité pharmaceutique pour accéder au remboursement (67)

Le schéma ci-dessus reprend les différentes étapes administratives à suivre afin d’obtenir un remboursement par l’Assurance Maladie depuis l’obtention de l’AMM jusqu’à la publication d’un prix au JORF.

2.2. Evaluation médico-économique

Le dossier médico-économique, également appelé « Note D'intérêt Economique » comprend 2 analyses principales, à savoir :

- **Une analyse de l'efficience**
- **Une analyse de l'impact budgétaire** (AIB), obligatoire uniquement pour les médicaments dont le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en 2^{ème} année de commercialisation est supérieur ou égal à 50 millions d'euros Toutes Taxes Comprises (TTC)

L'analyse de l'efficience (66)

Le dossier d'efficience est préparé par l'industriel qui sollicite l'expertise d'un service de la HAS, le SEM, afin de récolter un premier avis. S'en suit une phase d'échange entre le SEM et l'industriel notamment à travers des réponses aux questions soumises par l'organisme expert. Enfin, le projet d'avis émis par le SEM est transmis à la CEESP pour analyse et avis définitif ; il peut conclure que :

- **L'efficience ne peut pas être évaluée** : ce cas de figure survient lorsque les données cliniques fournies par l'industriel ne sont pas suffisantes ou absentes
- **L'efficience n'est pas démontrée** : dans ce cas, la méthodologie présentée par l'industriel n'est pas acceptée par la CEESP
- **L'efficience est documentée** : la CEESP a retenu les données d'efficience fournies par l'industriel ainsi que la méthodologie utilisée

Il s'agit en réalité d'une analyse médico-économique qui a pour but d'évaluer les bénéfices cliniques d'un médicament comparativement aux coûts qu'il génère. Le résultat de cette analyse consiste alors en un Ratio Différentiel Coût Résultats (RDCR) exprimé en euros/QALY (Quality Adjusted Life Year), où 1 QALY correspond à une année vécue en bonne santé. Ce ratio permet donc de mettre en évidence le coût que revient une année de vie en bonne santé pour un patient traité par ce médicament. Ainsi, la nouvelle thérapie peut être très coûteuse pour l'assurance maladie mais permettre à des patients de gagner plusieurs dizaines d'années de vie en bonne santé. Dans ce cas, elle aura plus de chance d'obtenir un remboursement par les organismes payeurs, encore faut-il que les données fournies par l'industriel soient convaincantes et le prix revendiqué acceptable.

Aussi, cette analyse permet de comparer les dépenses générées par la thérapie à celles générées par le parcours de soin standard du patient dans l'indication concernée, au regard des années de vie gagnées en bonne santé. En effet, l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents seront étudiés ainsi que leur impact sur les dépenses de santé afin d'établir un comparatif avec la thérapie dont fait l'objet la demande de remboursement.

L'analyse de l'impact budgétaire (67)

- **But**

L'analyse de l'impact budgétaire est une analyse obligatoire pour certains médicaments (CA estimé $\geq$ 50 millions d'euros sur la 2^{ème} année de commercialisation) mais elle est en réalité recommandée pour tous les médicaments faisant l'objet d'une étude médico-économique. En effet, cette analyse est définie par la HAS comme une « approche *permettant* d'estimer les conséquences financières, à court ou moyen terme, de l'adoption ou de la mise en place d'une intervention de santé sur le budget d'un (ou de) financeur(s) déterminé(s) (par exemple, l'assurance maladie obligatoire, l'assurance maladie complémentaire ou la société dans son ensemble) ». L'AIB permet ainsi de comparer les coûts générés par la nouvelle intervention aux coûts qui auraient été générés en pratique courante.

- **Résultats**

Le résultat de cette analyse est illustré grâce à des « *dépenses par scénarios* », c'est-à-dire quelles sont les dépenses associées au scénario X (intervention étudiée) et quelles sont celles associées au scénario Y (pratique courante). L'unité de ce résultat est l'unité monétaire et/ou les événements de santé évités. L'objectif de ces analyses médico-économiques n'est donc pas de faire des économies sur les dépenses de santé mais de mettre en évidence quelles sont les stratégies médicales les plus efficaces. En d'autres termes, dans quelle thérapie serait-il le plus rentable d'investir financièrement afin d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé d'un patient ? Le graphique ci-dessous illustre cette analyse (68).

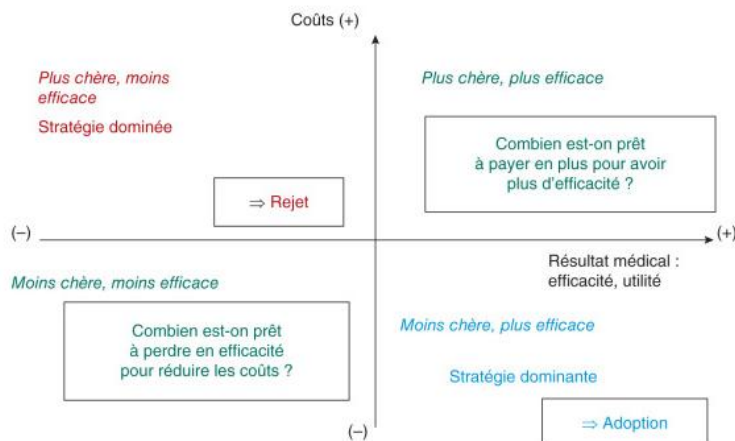


Figure 19 - Représentation d'une évaluation économique comparant une nouvelle stratégie, diagnostique ou thérapeutique, au standard de référence (68)

Le LIBMELDY® a donc fait l'objet d'une évaluation par la CT le 21/04/21 mais il n'a pas pour autant fait l'objet d'une évaluation médico-économique par la CEESP, prérequis afin d'obtenir son remboursement en France et d'être disponible pour les patients. Dans l'attente de l'avis de la CEESP, il ne peut pas non plus bénéficier de la procédure « Fast Track » pour la fixation plus rapide de son prix.

Dans ce contexte, le laboratoire exploitant a fait une demande d'accès précoce auprès des autorités de santé afin de pallier l'attente de l'évaluation médico-économique.

D. Voie d'accès au marché

Depuis le 1^{er} juillet 2021, 2 régimes d'accès dérogatoires remplacent les 6 anciennes procédures : l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) et l'autorisation d'accès précoce (AAP) (69).

1. Autorisation d'Accès Compassionnel

L'AAC permet l'accès à des médicaments non destinés à être mis sur le marché en France mais qui répondent à un besoin médical non satisfait. Il en existe deux types :

- **L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)** qui est demandée par un prescripteur hospitalier pour un patient donné lorsque la thérapie n'est pas disponible, ni autorisée en France. Elle est octroyée par l'ANSM sous présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable généralement pour une maladie grave, rare ou invalidante

- **Le Cadre de Prescription Compassionnel (CPC)** qui est à l'initiative de l'ANSM lorsqu'elle souhaite encadrer et sécuriser une pratique de prescription hors-AMM mais par ailleurs bien établie. Le médicament dispose alors d'une AMM en France mais dans d'autres indications que celle concernée par le CPC

Il existe une situation particulière permettant un accès encore plus précoce à un traitement pour un patient en impasse thérapeutique et pour lequel la mise en place d'un traitement ne peut être différée : il s'agit de **l'accès compassionnel « pré-précoce »** ou **« très précoce »**. Il peut être octroyé par l'ANSM sur demande d'un prescripteur pour des spécialités aux prémices de leur développement clinique.

Nous verrons dans la *partie 3) II) E*) que cette procédure dérogatoire est fortement présente pour les MTI possédant une indication orpheline du fait de leur réponse à un besoin médical non couvert et de la rareté de la pathologie qu'ils traitent.

2. Autorisation d'Accès Précoce

2.1. Définition

L'AAP est un dispositif dérogatoire d'accès au marché et de prise en charge précoce par l'Assurance Maladie d'une ou plusieurs indications d'une thérapie permettant le traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante s'il répond aux conditions suivantes (70):

- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;
- Ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent ;

Il existe 2 types d'AAP :

- **L'AAP pré-AMM (AP1)** : destinée aux médicaments n'ayant pas encore obtenu d'AMM, mais pour lesquels le demandeur s'engage à déposer une demande d'AMM à compter de l'octroi de l'AAP
- **L'AAP post-AMM (AP2)** : destinée aux médicaments ayant une AMM mais pas encore pris en charge par la solidarité nationale et pour lesquels le demandeur a déposé ou

s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de l'AMM, une demande d'inscription sur l'une des deux listes de médicaments remboursables

2.2. AAP post-AMM du LIBMELDY®

a. Octroi de l'AAP

Cet AAP est délivrée par la HAS après avis de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en question. Alors que la demande d'AAC vient de l'initiative de l'ANSM, il est de la responsabilité de l'industriel d'initier la demande d'une AAP. C'est ce qu'a fait le laboratoire Orchard Therapeutics le 09/02/2021, qui a donc déposé non seulement une demande d'AAP post-AMM pour le LIBMELDY® mais aussi demande de remboursement par l'AM par inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités. Le LIBMELDY® a ainsi respecté les conditions d'octroi de l'AAP-post AMM puisque, outre les critères d'éligibilité qu'il remplit, la demande de remboursement a été effectuée dans le mois suivant l'octroi de l'AMM datant du 17/12/2020(60).

Ainsi le 20 octobre 2021, la HAS a délivré une AAP post-AMM pour le LIBMELDY® (2-10 x 10⁶ cellules/mL) dans l'indication suivante : « *Traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)* ». Cette AAP est octroyée pour 1 an et a donc été renouvelée à 3 reprises : le 13/10/2022, le 27/09/2023 et dernièrement le 12/09/2024(71).

b. Données d'utilisation en vie réelle

Depuis la première autorisation d'accès précoce, 3 patients, un garçon et deux filles, ont été inclus et ont reçu le LIBMELDY® respectivement en janvier 2022, juillet 2022 et juin 2023 d'après un rapport périodique sur la période du 17/10/23 au 16/06/2024(72). La moyenne d'âge de ces patients était de 3,9 ans (min=0,83 an ; max=6 ans). L'efficacité du LIBMELDY® a été évaluée soit par :

- **Le score GMFC-MLD** (*Gross Motor Function Classification*): il s'agit d'un outil utilisé pour l'évaluation standardisée de la fonction motrice globale dans la MLD chez les

enfants à partir de 18 mois. La classification s'étend de 0 (fonction motrice normale) à 6 (perte de toute fonction motrice globale) (73) (voir tableau ci-dessous)

Niveau	Description
0	Marcher sans aide avec une performance normale pour l'âge
1	Marcher sans aide mais avec une performance réduite, c'est-à-dire une instabilité en position debout ou à la marche
2	Marcher avec une aide. Marcher sans aide n'est pas possible (moins de 5 pas)
3	S'asseoir sans aide et locomotion en rampant ou roulant. Marcher avec ou sans aide n'est pas possible
4	(a) S'asseoir sans aide mais impossibilité de locomotion, OU (b) Impossibilité de s'asseoir sans aide mais locomotion en rampant ou roulant
5	Impossibilité de locomotion et de s'asseoir sans aide mais le contrôle de la tête reste possible
6	Perte de toute locomotion et de tout contrôle de la tête et du tronc

Figure 20 - Niveaux de score GMFC-MLD (74)

- **Le score PEDS-DM** (Parents' Evaluation of Developmental Status - Developmental Milestones): Il permet d'identifier précocement les risques de présenter des difficultés développementales(75) chez les enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans. Ce questionnaire est rempli par les parents et explore 8 domaines cognitifs différents (motricité globale, fine, langage réceptif...) (76). Le résultat est exprimé en âge de développement, chaque item pouvant faire maintenir ou perdre un « jalon de développement »

En termes de données d'efficacité, les 3 patients ont montré des résultats similaires à ceux attendus et décrits dans le RCP et la notice d'utilisation du LIBMELDY®. En termes de motricité selon le score PEDS-DM, le premier enfant a par exemple montré un âge de développement de 18 mois en moyenne (entre 17 et 19 mois) ce qui correspondait à son âge réel. De même, sa motricité globale d'après le GMFC-MLD s'est améliorée entre son 18^{ème} mois de vie et sa 2^{ème} année de vie puisqu'il est passé de 2 à 1, montrant une nette progression dans la marche sans aide (voir figure 21).

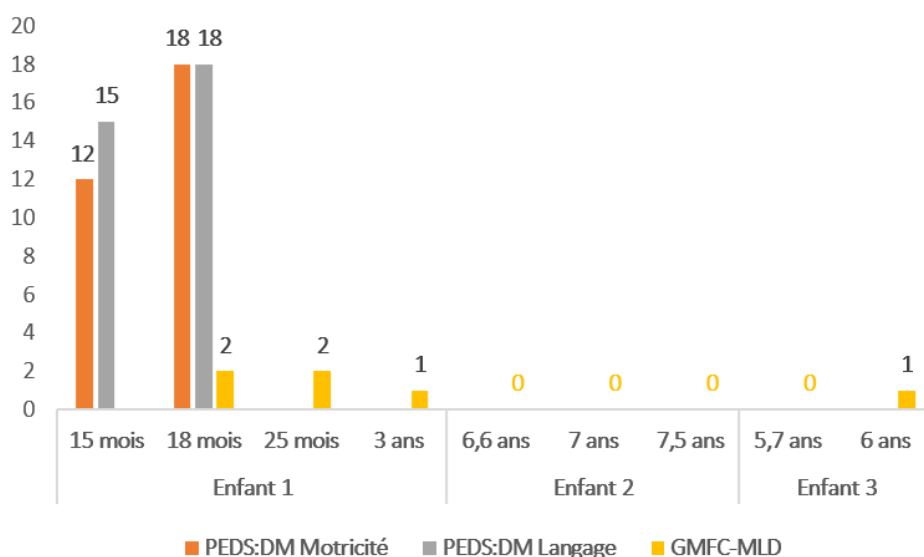


Figure 21 - Scores PEDS-DM de motricité et de langage et score GMFC-MLD en fonction de l'âge des 3 patients

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport chez les patients traités par LIBMELDY® dans le cadre de l'AP2 en France.

c. Une opportunité à double tranchant

Nous pouvons remarquer que cet AP2 a été demandée par l'industriel et octroyée par la HAS uniquement dans l'une des parties du scope que recouvre l'AMM. En effet, les enfants atteints de la forme juvénile précoce présentant des manifestations cliniques de la MLD, qui ont conservé la capacité à marcher, indépendamment et avant l'apparition d'un déclin cognitif sont exclus de l'AAP et ne peuvent donc pas bénéficier du traitement. Cette information peut être relativisée par les preuves cliniques obtenues montrant notamment des résultats moins probants dans la forme infantile tardive présentant des symptômes, puisque ce stade était déjà trop avancé pour pouvoir bénéficier de l'efficacité clinique du LIBMELDY®.

Aussi, cette AP2 peut être perçue de deux manières. D'un côté, elle représente une chance pour les patients d'accéder à un traitement de façon anticipée, alors qu'il n'existe pas d'alternative satisfaisante pour traiter leur pathologie, et cela, à un moindre coût pour le patient puisqu'il sera entièrement pris en charge par l'AM. A contrario, cette procédure n'est pas pérenne et conditionnée à la collecte de preuves d'efficacité et de sécurité en vie réelle. Comme nous l'avons vu, elle est octroyée pour une durée de 12 mois renouvelable, et a déjà

Le LIBMELDY® est d'ores et déjà pris en charge dans 11

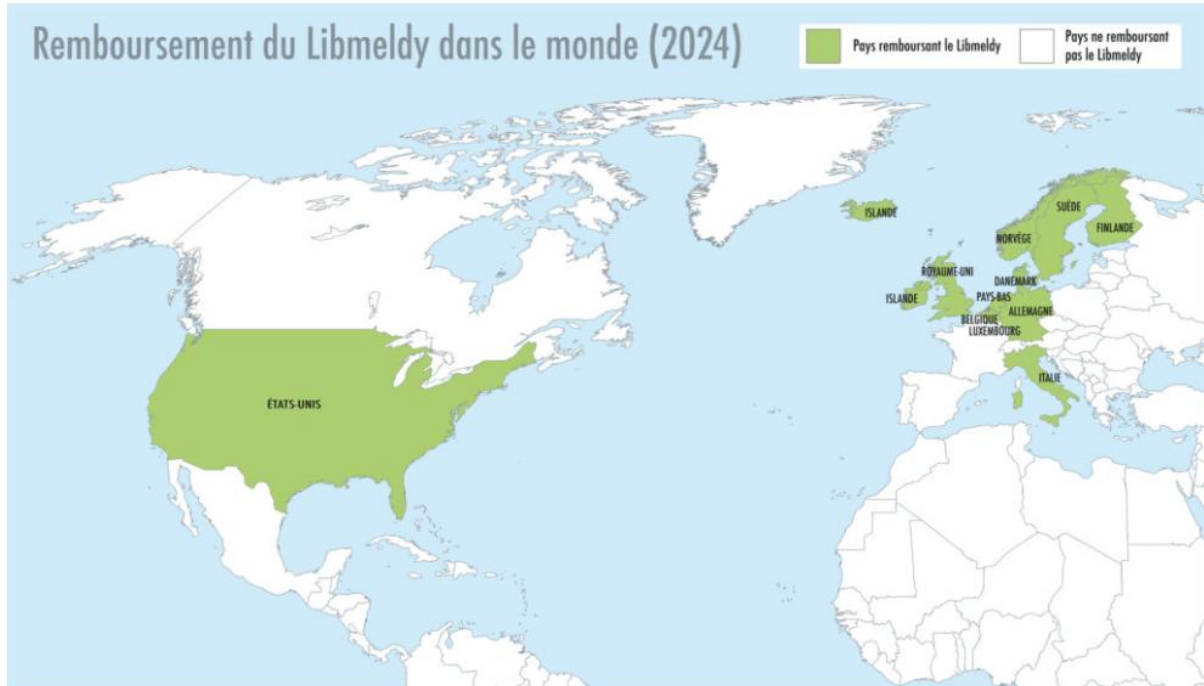


Figure 22 - Remboursement du LIBMELDY® dans le monde (ELA International, 2024) (75)

En vérité, l'Irlande, la Belgique, les Pays Bas, le Luxembourg et l'Autriche se sont associés dans le cadre de l'initiative *Beluxa* afin de négocier un prix inférieur à celui revendiqué par l'industriel. Le prix obtenu est évidemment resté confidentiel. Cette entraide européenne a été soulignée par le ministre belge de la Santé et des Affaires sociales, Frank Vandenbroucke, dans un communiqué : « *En travaillant ensemble au-delà des frontières nationales, nous*

pouvons mettre des médicaments vitaux à la disposition des patients. Pour améliorer leur vie, pour sauver leur vie (...) C'est pourquoi nous devons coopérer davantage en Europe. Le Beneluxa est un excellent exemple de coopération qui nous permet d'éviter que les producteurs pharmaceutiques n'opposent les pays les uns aux autres ».

E. Etat des lieux des MTI dans les maladies rares ayant une AMM centralisée

Au total, depuis 2009, 27 MTI (voir annexe 3(77) et figure 23 ci-dessous) ont reçu une AMM leur permettant d'avoir accès à l'ensemble du marché européen et 20 d'entre eux (74 %) ont obtenu le statut de MO. Les données d'accès au marché, d'efficacité et de prix n'ont été collectées que pour les MO dans ce schéma.

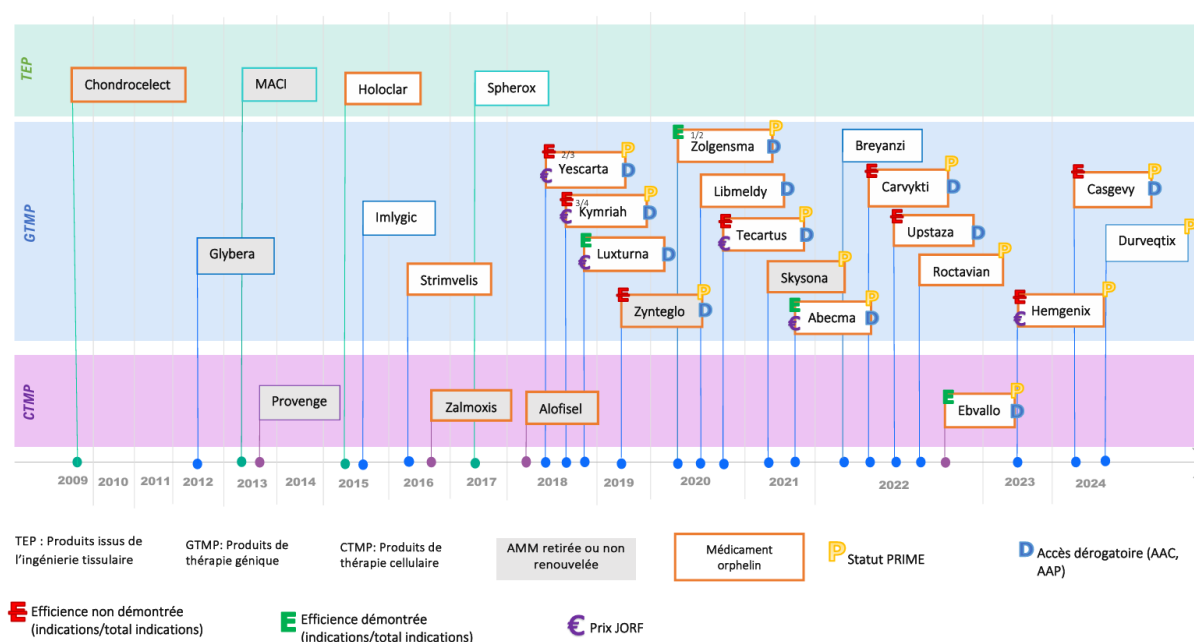


Figure 23 - 27 MTI ayant reçu une AMM centralisée depuis 2009 (modifiée à partir du rapport de l'EMA de février 2025) (77)

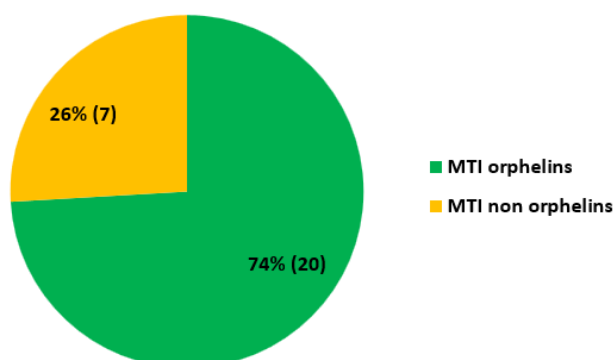


Figure 24 – Répartition des MTI avec une désignation orpheline ou non

Parmi ces 27 MTI, près d'un tiers (29,6 %) se sont vus retirer ou non renouveler leur AMM après l'obtention. La majorité d'entre eux sont des MO (62,5 % VS 37,5 %) puisqu'ils représentent 5 des 8 AMM retirées ou non renouvelées.

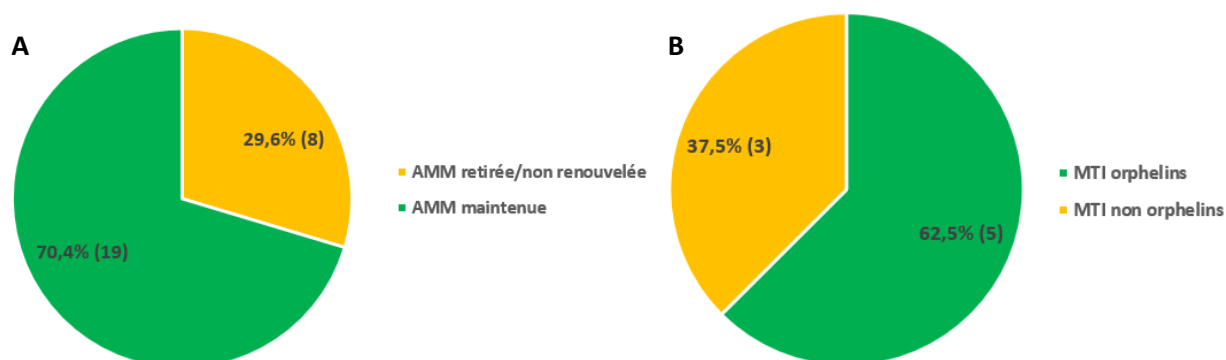


Figure 25 – A) Taux de MTI avec une AMM maintenue ou retirée/non renouvelée. B) Statut des MTI (orphelins/non orphelins) parmi les AMM retirées/non renouvelées

Le tableau ci-dessous recense les 15 MTI avec une indication orpheline et ayant une AMM centralisée actuellement en vigueur. Les différentes colonnes précisent le nom commercial, la DCI, le laboratoire exploitant, la date d'obtention de l'AMM, l'indication thérapeutique, l'indication revendiquée pour le remboursement, la date de désignation orpheline, le type d'accès en France avec la date des avis scientifique et économique, la prise en charge au titre de l'accès précoce, le prix publié au JORF s'il est disponible ou le cas échéant l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre d'un accès dérogatoire (accès précoce ou accès compassionnel).

Nom commercial (molécule, description), laboratoire exploitant	Date et indication de l'AMM centralisée	Indication revendiquée pour le remboursement	Désignation orpheline	Type d'accès en France (AAP, accès direct..)	Prix HT en France publié au JORF ou montant de l'indemnités au titre de l'AP
HOLOCLAR® , Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des CS (78) Holostem	17/02/2015, AMM conditionnelle Patients adultes souffrant d'une déficience en CS limbiques modérée à sévère causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques(78)		07/11/2008 (79)	20/07/2016, avis favorable de remboursement (78)	NA
LUXTURN A® Voretigene neparvovec, vecteur utilisant la capsid e d'un vecteur viral adéno- associé comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de l'épithélium	22/11/2018, Perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire (DRH) résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne s viables. 2 phénotypes différents existent : l'amaurose	Similaire à l'AMM	02/04/2012, pour l'ACL 28/07/2015 pour la RP(82)	03/04/2019, 17/07/2024 favorable au remboursement(83) 14/05/2019, avis de la CEESP (efficience non démontrée)(81) 06/08/2021, PEC par l'AM (84)	290 000 €/flacon, 06/08/2021 (85)

pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine(80) NOVARTIS	congénitale de Leber (ACL) et la rétinite pigmentaire (RP) (81)	Patients ≤ 20 ans, présentant une perte visuelle due à une DRH résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'ACL (81)		19/10/2018, AP pré-AMM (81)	345 000 € au titre de l'AAP (86)
ZOLGENSMA® Onasemnogene abeparvovec, vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc du gène SMN (84), NOVARTIS/AVEXIS INC	AMM conditionnelle le 18/05/2020 renouvelée le 18/05/2021 puis AMM standard Patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et jusqu'à trois copies du gène <i>SMN2</i>(87)	Patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène <i>SMN1</i> et ayant un diagnostic de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition, ainsi	19/06/2015 (89)	16/12/2020, 08/09/2021, 10/05/2023 avis favorable de remboursement uniquement dans une partie de la population de l'AMM (diagnostic clinique de SMA de type I et II ou présymptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène <i>SMN2</i>) (88) 21/06/2019, ATU nominative (AP1) (indication de l'AMM(90)	1 945 000 € au titre de son AAP (86)

		que le traitement des patients présymptomatiques ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie(88)		15/05/2020, ATU cohorte (AP1) (indication de l'AMM) (90) 15/12/2020, avis de la CEESP (efficacité démontrée chez les patients symptomatiques, 576 000 €/QALY à plus de 2,6 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel de 10 ans)(91) 21/11/2023, avis de la CEESP (efficacité non démontrée chez les patients présymptomatiques)(92)	
KYMRIAH® Tisagenlecleucel, Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 (93) NOVARTIS	Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (23/08/2018(94)) et adultes atteints de Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (28/06/2021)	LDGCB	14/10/2016 (94)	12/12/2018, 24/03/2021, 06/09/2023, avis favorable de remboursement (95) 17/07/2018, ATU de cohorte (AP1) (94) 15/01/2019, avis de la CEESP (efficacité non démontrée) (96) 26/12/2019, PEC par l'AM (97)	320 000 € au titre de l'AAP 297 666 €, 26/12/2019 (98) 251 750 €, 14/09/2023 (99)

		LAL à cellules B	29/04/2014 (94)	12/12/2018, 24/03/2021, 06/09/2023, avis favorable de remboursement (95) 17/07/2018, ATU de cohorte (AP1) (94) 15/01/2019, avis de la CEESP (efficience non démontrée) (100) 26/12/2019, PEC par l'AM (97)	
	29/04/2022, Lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la 2 ^{ème} ligne ou plus d'un traitement systémique		19/07/20214 (65)	07/12/2022, avis favorable de remboursement (95) 28/06/2021, ATU de cohorte (AP1) 23/06/2022, 21/06/2023 AAP post - AMM (suspension le 15/09/2024) (94) 13/12/2022, avis de la CEESP (efficience démontrée 295 406 €/QALY, 232 907 €/AVG)	
YESCARTA® Axicabtagene ciloleucel, cellules autologues génétiquement modifiées	23/08/2018, lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) ; lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL) (101)	LDGCB (DLCL)	16/12/2024 (101)	05/12/2018, 24/03/2021, 06/09/2023, avis favorable de remboursement(102) 17/07/2018, AP1(103)	327 000 €, 13/07/2019 (106)

exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19(101) KITE				15/01/2019, avis de la CEESP (efficience non démontrée) (104) 08/07/2019, PEC par l'AM(105)	299 500 €, 10/04/2024 (99) 272 000 €,
		PMBCL	09/10/2015(101)	05/12/2018, 24/03/2021, 06/09/2023, avis favorable de remboursement(102) 15/01/2019, avis de la CEESP (efficience non démontrée) (104) 08/07/2019, PEC par l'AM(105)	29/10/2024 (99)
	21/06/2022, LF	LF	11/11/2015(101)	14/04/2022, AP pré-AMM(107) 06 /04/2023, 04/04/2024 AP post-AMM(107) 18/04/2024, PEC par l'AM (108)	
	14/10/2022 (109), LDGCB et de LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la 1 ^{ère} ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires		16/12/2024(LDGCB) (101)	13/07/2022 AP pré-AMM, 20/07/2023 AP post-AMM (LDGCB, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de 1 ^{ère} ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH)) (109)(110)	

				15/02/2023, avis favorable au remboursement (111)	
				16/03/2023, 18/03/2024 (renouvellement tacite) AP post-AMM (LHGCB et éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH + LDGCB et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH)	
				29/08/2023, avis de la CEESP (efficience démontrée, 108 833 €/QALY)(112)	
				11/04/2024, PEC par l'AM(108)	
TECARTUS® Brexucabtagene autoleucel, cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19 KITE PHARMA/GILEAD	14/12/2020 (conditionnelle), Lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK)		13/11/2019 (113)	06/12/2019, AC (114) 05/11/2020, AP1 (114) 21/04/2021, 06/11/2024 avis favorable de remboursement (115) 08/08/2021, avis de la CEESP (ne peut conclure sur l'efficience) (116) 09/08/2022, PEC par l'AM (117)	360 000 €, 09/08/2022 (99) 271 000 €, 04/07/2024 (99)

	02/09/2022, Patients adultes de 26 ans et plus atteints de LAL à cellules précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement antérieures(114)		19/10/2020 (113)	05/01/2023, 21/12/2023 AP2 (118) 15/02/2023, avis favorable au remboursement (119) 08/07/2024, PEC par l'AM (120)	
ABECMA® Idécabtagène vicleucel, lymphocytes T exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR), reconnaissant l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA)(121)	18/08/2021, Patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement(121)	3 traitements antérieurs	20/04/2017	15/12/2021, 21/06/2023 avis favorable de remboursement (122) 23/11/2021, avis de la CEESP (conclusion sur le niveau d'efficacité 379 317€/QALY, 288 622 €/AVG) 02/12/2021, 09/02/2023, 21/02/2024 AP post-AMM(122) 13/11/2024, PEC par l'AM(123)	240 000 €/poche 50 mL (124), 13/11/2024
BRISTOL MYERS SQUIBB	19/03/2024(125), même indication mais chez les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs	2 traitements antérieurs		25/07/2024, AP (122) 17/07/2024, avis favorable au remboursement (122) 10/10/2024, retrait d'AP (continuité des soins assurées pour 12 mois à compter de l'arrêt de l'AP)(126)	

CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel, lymphocytes T transduits ex vivo codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA)(127) JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV	25/05/2022, AMM conditionnelle (62) Patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (127)		28/02/2020 (62)	23/06/22, AP post-AMM, non renouvelée (128) 23/11/2022, avis favorable de remboursement (SMR important, ASMR mineure)(62) 13/12/2022, avis de la CEESP (efficience non démontrée) (128) 31/03/2023, Retrait de la demande de remboursement (129) 31/05/2023, Arrêt de PEC au titre de l'AP(129)	420 000 €/poche au titre de l'AAP) (130)
STRIMVELIS®, Fraction cellulaire autologue contenant des cellules CD34+ génétiquement modifiées codant pour le gène fonctionnel de l'ADA humaine (131)	26/05/2016, Patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère dû à un déficit en adénosine désaminase, pour lesquels aucun donneur de CS apparentées compatible avec l'HLA n'est disponible (131)		26/08/2005 (131)	Pas d'évaluation par la CT et la CEESP en France 2016, Remboursement approuvé en Italie par l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 17/07/2023, Transfert de l'AMM centralisée à La Fondazione	

ORCHARD/GSK				Téléthon alors chargée de fournir le Strimvelis® aux patients éligibles dans l'UE (132) Administration à l'hôpital San Raffaele de Milan, Italie. Au total, 45 patients provenant de plus de 20 pays à travers le monde ont été traités depuis le 12/09/2023 (133)	
LIBMELDY® Atidarsagène autotemcel, CS et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine (134), ORCHARD THERAPEUTICS	17/12/2020 (135), MLD caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : – Chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ; Chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif(135)		13/04/2007(135)	21/04/2021, avis favorable de remboursement uniquement chez les enfants asymptomatiques (60) 06/11/2024, avis favorable de remboursement dans la population de l'AMM(71) 21/10/2021, 13/10/2022, 27/09/2023, 12/09/2024 AP2 uniquement chez les enfants asymptomatiques(135)	2 875 000 € au titre de l'AAP (86)
HEMGENIX®	20/02/2023, AMM conditionnelle(137), Traitement de l'hémophilie B (déficit		21/03/2018(137)	24/05/2023, AP refusée (138)	2 800 000 € (143)

Etranacogene dezaparvovec Cellules autologues génétiquement modifiées codant pour le gène variant R338L du facteur IX de coagulation humain(136), CSL BEHRING	congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX(136)			30/08/2023, avis favorable de remboursement (139) 12/12/2023, PEC par l'AM (140) 06/02/2024, avis de la CEESP (efficience non démontrée)(141) 22/10/2024, fin de la PEC par l'AM au titre de l'accès direct (continuité des soins assurée pour 1 an)(142,143)	
UPSTAZA® Eladocogene exuparvovec, vecteur non réplicatif contenant l'ADNc du gène de la dopa-décarboxylase (DDC) humaine (144) PTC THERAPEUTICS	18/07/2022(145), patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en L-aminoacide décarboxylase aromatique avec un phénotype sévère		18/11/2016(145)	07/12/2022, avis favorable de remboursement (144) 15/12/2022, 14/12/2023 AP2(146)	3500000 € au titre de son AP (86) PEC en Allemagne Pas d'AMM aux EU
ROCTAVIAN® Valoctocogène roxaparvovec, vecteur recombinant non réplicatif contenant l'ADNc de la	24/08/2022 (conditionnelle) (146), Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et		21/03/2016(146)	06/09/2023, avis favorable de remboursement (148) 05/03/2024, avis de la CEESP (efficience non démontrée) (149)	NA

forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain(146)	sans anticorps détectables contre le virus adéno-(147)associé de sérotype 5 (AAV5)				
BioMarin International Limited					
CASGEVY® Exagamglogène autotemcel, CS et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) autologues, génétiquement modifiées par la technologie CRISPR/Cas9 afin qu'elles produisent davantage d'hémoglobine fœtale (164)	09/02/2024(150), β-thalassémie dépendante des transfusions chez les patients âgés de 12 ans et plus pour lesquels une transplantation de CSH est appropriée et pour lesquels un donneur de HSC apparenté à l'HLA n'est pas disponible + drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes pour lesquels une transplantation de CSH est appropriée et un donneur de HSC apparenté à l'HLA n'est pas disponible	β-thalassémie	17/10/2019 (150)	18/01/2024, AP1 (β-thalassémie, patients de 12 ans à 35 ans)(151) retirée le 12/12/2024 à la demande du laboratoire (152) 25/09/2024, avis favorable de remboursement (β-thalassémie, patients de 12 ans à 35 ans) (153) 10/12/2024, avis de la CEESP (β-thalassémie, patients de 12 ans à 35 ans)(154)	1 900 000 € au titre de l'AP (86)

Vertex Pharmaceuticals		Drépanocytose	09/01/2020 (150)	25/07/2024, AP2 (drépanocytose) (155) retirée le 18/10/2024 à la demande du laboratoire 28/08/2024, avis favorable de remboursement (drépanocytose, patients de 12 à 35 ans)(156) 17/09/2024, avis de la CEESP (drépanocytose) (efficience non démontrée)(157)	
EBVALLO® Tabelecleucel, immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques qui reconnaît les cellules de l'EBV(158) PIERRE FABRE MÉDICAMENT	16/12/2022 (conditionnelle) (158), Monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée		21/03/2016 (158)	Septembre 2020, AC (158) 24/05/2023, AP2 (159) 07/06/2023, avis favorable de remboursement(158) 24/10/2023, avis de la CEESP (conclusion sur l'efficience, 287 822 €/AVG)(160)	75000 € au titre de son AC et AP (86)

Tableau 1 - MTI orphelins avec une AMM centralisée en vigueur

Légende

Produits issus de l'ingénierie tissulaire	Produit de thérapie cellulaire	Thérapies géniques
---	--------------------------------	--------------------

PEC par inscription sur liste « en sus »

PEC par inscription sur la liste « collectivités »

PEC en accès direct

Ce tableau permet de nous rendre compte des délais auxquels doivent faire face les industriels afin de mettre à disposition leur innovation sur le marché européen. D'après une analyse personnelle, si l'on considère l'ensemble des MTI orphelins ayant reçu une AMM depuis 2009 (soit les 15 MTI du tableau et les 5 MTI qui ont perdu leur AMM ou pour qui elle n'a pas été renouvelée), le délai moyen entre l'AMM et le 1^{er} avis rendu par la CT était de 251,6 jours.

Dans ce même groupe, 19 indications différentes ont obtenu un avis de la CEESP (sur un total de 33 indications, soit 57,6 %) et cela dans un délai moyen de 295,1 jours après l'obtention de l'AMM. Parmi ces 19 avis, moins d'un tiers (5) ont permis de conclure sur le niveau d'efficacité du MTI. En effet, la plupart des MTI orphelins qui ont fait l'objet d'une évaluation économique ont montré des incertitudes majeures rendant ininterprétables les données communiquées par l'industriel et aboutissant à une impossibilité de conclusion sur le niveau d'efficacité de la thérapie. En moyenne, les MTI qui ont démontré leur niveau d'efficacité engendreraient un coût pour l'Assurance Maladie de 532 875,6€ pour une année de vie en bonne santé (en AVG ou en QALY). Par exemple le RDCR du KYMRIAH® dans le lymphome folliculaire de l'adulte a été estimé à 295 406 euros/QALY alors qu'il a été estimé à 1 588 000 euros/QALY pour le ZOLGENSMA®. Aussi, seules 10 indications dans ce groupe ont pu faire l'objet d'une publication de leur prix au JORF ce qui représente que 30,3 % des indications au total.

Il a fallu ensuite attendre en moyenne 4897,7 jour après le premier avis de la CT pour obtenir un remboursement, soit environ 13,4 ans, alors que ce délai atteint 13,8 ans si l'on considère l'obtention de l'AMM comme point de départ. Ces délais semblent longs face à l'urgence à laquelle peuvent faire face les patients en impasse thérapeutique et dont les jours sont comptés.

Parmi ces 20 MTI, 75 % ont bénéficié d'un accès dérogatoire : pour 80 % d'entre eux il s'agissait d'un AP1 leur permettant d'être utilisé chez des patients en moyenne 195 jours avant l'obtention de leur AMM. Les AP2, qui concernent donc 20 % des AP dans ce groupe ont quant à eux permis de rendre disponible le traitement dans un délai de 163 jours à compter de l'obtention de l'AMM, ce qui est bien plus tôt que le délai moyen entre l'AMM et le premier avis de la CT. En moyenne, les MTI ayant bénéficié d'une AAP (AP1 et AP2) ont été utilisés 759,2 jours avant d'être remboursés, soit environ 2 ans avant leur inscription sur l'une des listes positive. D'après un rapport de la HAS sur la période du 01/07/2021 au 30/06/2023

(161), les médicaments en accès précoce (tous confondus, orphelins ou non..) ont été pris en charge en moyenne 293 jours avant leur remboursement, un chiffre bien plus bas que dans notre analyse spécifique des MTI à indication orpheline. Cette différence pourrait être expliquée soit par un délai de remboursement plus long pour les 20 MTI à indication orpheline étudiés, soit un AAP anticipée par rapport à tous les autres médicaments.

L'ensemble de ces délais sont présentés sur la frise chronologique ci-après :



Figure 26 - Frise chronologique résumant les délais moyens relatifs à l'accès au marché des 20 MTI ayant une AMM centralisée

Discussion

Les maladies rares ont longtemps été considérées comme la bête noire des industries du médicaments. C'est d'une part grâce aux progrès fastidieux dans les domaines de l'immunologie, de la biologie cellulaire et moléculaire et de la génétique que les premières solutions sont nées pour traiter ces pathologies aux mécanismes physiopathologiques complexes. A côté de ces avancées scientifiques, les réglementations des médicaments orphelins et des médicaments de thérapie innovante ont été le tremplin des premières incitations à l'échelle européenne. L'assistance à l'élaboration des protocoles, la procédure accélérée pour la fixation du prix ou l'exonération des redevances sont autant d'exemples qui peinent à compenser les freins au développement des MTI dans une indication orpheline. Ces limites sont présentes à toutes les étapes du cycle de vie du médicament, de la recherche fondamentale jusqu'à la publication d'un prix au Journal Officiel de la République Française. Des processus « temporaires » ou « dérogatoires » telle que l'AMM conditionnelle ou les accès précoces sont parfois la seule solution à l'instant T pour faire bénéficier les patients d'une solution thérapeutique, mais pour combien de temps ?

Pour rebondir sur la dernière analyse de la partie 3) II) E), l'EMA a fixé un délai de référence pour l'accès au marché de 180 jours, correspondant à la durée recommandée entre l'octroi de l'AMM centralisée et la prise en charge du médicament par les organismes compétents. Alors qu'il est généralement respecté pour la plupart des médicaments(162), ce délai est en moyenne bien plus long pour les 20 MTI orphelins de notre analyse (5020 jours). Une des explications que nous pouvons apporter ici, est relative à la phase de négociation du prix entre le CEPS et l'industriel, qui se bat pour obtenir le meilleur prix possible afin de rentabiliser au mieux son investissement dans une innovation certes révolutionnaire mais à faible part de marché. Ces négociations, qui restent confidentielles, sont à l'origine de la lenteur du processus de remboursement et expliquent en partie cette différence de délai d'accès au marché entre un médicament standard et un MTI possédant une indication dans une maladie rare. Aussi, ce délai de référence fixé à 180 jours reflète une faille organisationnelle et structurelle majeure puisque là où l'AMM centralisée est valable dans tous les états membres de l'EEE, la décision du remboursement et la fixation du prix est une compétence étatique, alors source de disparités internationales au sein de l'UE.

Concernant les MTI orphelins évalués par la CEESP et qui ont reçu une absence de conclusion sur leur efficacité, les raisons quant à cette décision sont presque toujours les mêmes. On retrouve par exemple des réserves majeures sur :

- La méthode d'analyse des données des essais cliniques
- L'efficacité à long terme et la méthode utilisée pour l'estimer
- La différence de coût en faveur du comparateur cliniquement pertinent et l'augmentation astronomique des dépenses de l'AM si ce MTI était remboursé
- La quantité de données insuffisantes fournies par l'industriel et le profil des patients parfois non adéquat

En résumé, le faible effectif de patients dans les maladies rares impactant la qualité et la quantité de données générées, couplé à des méthodologies inadéquates et aux prix élevés revendiqués par les industriels sont des éléments redondants qui freinent la CEESP à donner son aval pour investir dans ce type de thérapie.

Outre les difficultés liées à l'accès au marché, les MTI dans les maladies rares soulèvent des enjeux éthiques. Qu'en est-il de la partie de la population de l'AMM qui n'a pas obtenu d'AAP ? Si l'on prend le LIBMELDY® pour exemple, il a obtenu un accès dérogatoire uniquement chez les enfants asymptomatiques mettant alors de côté toute une population de patients pour qui le remboursement n'est pas octroyé. Bien que les données d'efficacité n'aient pas montré de bénéfice clinique pertinent dans cette population de l'AMM, toute la difficulté est de faire face aux patients, familles de patients et associations qui luttent pour un accès aux soins équitable et pourraient ne pas comprendre cette décision qui n'est pas des plus simples. L'histoire du SKYSONA® reflète tout aussi bien cette problématique. En effet, son AMM européenne a été retirée pour des raisons commerciales alors que ce traitement reste accessible aux patients américains...Ce phénomène témoigne d'une véritable faille inter-étatique quant aux décisions de santé.

Conclusion

Le développement et la mise à disposition des Médicaments de Thérapie Innovante dans les maladies rares fait face à de nombreuses contraintes organisationnelles, médico-économiques et éthiques. Malgré les multiples incitations à l'échelle européenne, le dilemme pour les industries de santé est de taille. Elles jonglent entre la volonté de créer de nouvelles solutions à la pointe de l'innovation thérapeutique et le risque de se confronter à une absence d'efficacité ou de sécurité dans un marché plus que restreint, cela sans pour autant avoir de garantie d'un retour sur investissement convenable. La pression des associations, des familles de patients et des médias s'ajoute au lourd fardeau de cette décision. Alors au cœur des débats, ces traitements dont le prix peut frôler plusieurs millions d'euros, sont souvent la seule alternative thérapeutique pour des patients dont les jours sont comptés.

Bibliographie

1. Orphanet: Charte de qualitéA propos des maladies rares [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/other-information/about-rare-diseases>
2. plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
3. Définitions | AFMPS [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/fr/definitions>
4. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. sept 2015;18(6):906-14.
5. Commissioner O of the. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. FDA [Internet]. 24 avr 2019 [cité 28 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>
6. Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil, du 29 avril 1999, portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003) [Internet]. OJ L avr 29, 1999. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dec/1999/1295/oj/fra>
7. Maladies rares - Commission européenne [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_fr
8. Maladies rares et médicaments orphelins [Internet]. OMEDIT Ile de France. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/medicaments-statut-particulier-2/medicaments-orphelins/>
9. Lois, règlements et documents d'orientation de la FDA.
10. Commissioner O of the. Science and the Regulation of Biological Products. FDA [Internet]. 12 janv 2018 [cité 5 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/science-and-regulation-biological-products>
11. Commissioner O of the. Part I: The 1906 Food and Drugs Act and Its Enforcement. FDA [Internet]. 24 avr 2019 [cité 5 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-i-1906-food-and-drugs-act-and-its-enforcement>
12. Commissioner O of the. Part II: 1938, Food, Drug, Cosmetic Act. FDA [Internet]. 15 mars 2019 [cité 5 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-ii-1938-food-drug-cosmetic-act>
13. Commissioner O of the. Promoting Safe & Effective Drugs for 100 Years. FDA [Internet]. 20 déc 2019 [cité 7 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/promoting-safe-effective-drugs-100-years>
14. Huyard C. Quand la puissance publique fait surgir et équipe une mobilisation protestataire: L'invention des « maladies rares » aux États-Unis et en Europe. *Revue française de science politique*. 6 mai 2011;61(2):183-200.
15. Litrowski C. Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon.

16. Comité des médicaments orphelins (COMP) | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2007 [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>
17. PDF.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
18. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
19. Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0046 - 0094; [Internet]. OPOCE; [cité 9 févr 2025]. EUR-Lex - 32003L0063 - FR. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/eng>
20. UDN [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Model Organisms. Disponible sur: <https://undiagnosed.hms.harvard.edu/research/model-organisms-phase-ii/>
21. I-Stem : Notre Histoire [Internet]. Istem. [cité 13 févr 2025]. Disponible sur: <https://istem.eu/notre-histoire/>
22. Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf
23. Rapport-maladies-rares-240522.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-06/Rapport-maladies-rares-240522.pdf>
24. ANSM [Internet]. [cité 20 janv 2025]. Dossier thématique - Procédure d'autorisation de mise sur le ma. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins>
25. Règlement - UE - 2024/568 - FR - EUR-Lex [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj/eng>
26. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
27. Pourquoi est-ce si long et difficile de mettre au point un médicament ? [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/pourquoi-est-ce-si-long-et-difficile-de-mettre-au-point-un-medicament>
28. Horizon-europe.gouv.fr [Internet]. [cité 20 janv 2025]. FAQ - Les grands principes d'Horizon Europe. Disponible sur: <https://www.horizon-europe.gouv.fr/faq-les-grands-principes-d-horizon-europe>
29. PRIME : médicaments prioritaires | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2016 [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
30. prime-5-years-experience_en.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-5-years-experience_en.pdf
31. 2022-03_prime_5_years_report_updated_2022-04-05-en.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/2022-03_prime_5_years_report_updated_2022-04-05-en.pdf

32. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. juill 26, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/2019-07-26/eng>
33. ANSM [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
34. Médicaments [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://fr.axeregel.com/20/medicaments>
35. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 20 oct 2020;7:576221.
36. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency.
37. Chen R, Jäättelä M, Liu B. Lysosome as a Central Hub for Rewiring PH Homeostasis in Tumors. *Cancers (Basel)*. 27 août 2020;12(9):2437.
38. De Silva KL, Pearce J. Neuropathy of metachromatic leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1973;36(1):30-3.
39. Miller RG, Gutmann L, Lewis RA, Sumner AJ. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. *Muscle & Nerve*. 1985;8(3):205-10.
40. Raina A, Nair SS, Nagesh C, Thomas B, Nair M, Sundaram S. Electroneurography and Advanced Neuroimaging Profile in Pediatric-onset Metachromatic Leukodystrophy. *J Pediatr Neurosci*. 2019;14(2):70-5.
41. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, Lindemans C, Bugiani M, Wolf NI. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 4 nov 2019;14(1):240.
42. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021;44(5):1151-64.
43. Kehrer, Elgün S, Raabe C, Böhringer J, Beck-Wödl S, Bevo A, et al. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology*. 12 janv 2021;96(2):e255-66.
44. Stoeck K, Psychogios MN, Ohlenbusch A, Steinfeld R, Schmidt J. Late-Onset Metachromatic Leukodystrophy with Early Onset Dementia Associated with a Novel Missense Mutation in the Arylsulfatase A Gene. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(3):683-7.
45. Espejo LM, de la Espriella R, Hernández JF. Leucodistrofia metacromática. Presentación de caso. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 1 janv 2017;46(1):44-9.
46. ELA International [Internet]. 2018 [cité 12 déc 2024]. Leucodystrophie métachromatique (MLD). Disponible sur: <https://elainternational.eu/leucodystrophies/maladie-mld/>
47. Meuleman N, Vanhaelen G, Tondreau T, Lewalle P, Kwan J, Bennani J, et al. Reduced intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation with mesenchymal stromal cells infusion for the treatment of metachromatic leukodystrophy: a case report. *Haematologica*. 1 janv 2008;93(1):e11-3.

48. FS2F_Cord_Blood_French_FINAL_Aug2016.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2025]. Disponible sur: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS2F_Cord_Blood_French_FINAL_Aug2016.pdf
49. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM, Kurtzberg J, Mendizabal A, Escolar ML. Neurodevelopmental Outcomes of Umbilical Cord Blood Transplantation in Metachromatic Leukodystrophy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 avr 2013;19(4):616-24.
50. Chen X, Gill D, Shaw P, Ouvrier R, Troedson C. Outcome of Early Juvenile Onset Metachromatic Leukodystrophy After Unrelated Cord Blood Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 1 mars 2016;31(3):338-44.
51. libmeldy-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_en.pdf
52. Chabannon C, Calmels B, Habibi S, Mohty M, Imbert AM. La mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques : nouvelles cibles et nouvelles modalités thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*. 1 août 2011;98(8):951-61.
53. Notre approche – Orchard Therapeutics – France [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://orchard-tx.fr/approach/>
54. Allogreffe-socle-Leclerc-Brissot.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.aihemato.com/AIH/documents/Phase%20socle/Allogreffe-socle-Leclerc-Brissot.pdf>
55. VIDAL [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Busulfan : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/busulfan-5548.html>
56. Greffes de cellules souches hématopoïétiques - Les cancers chez l'enfant [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Greffes-de-cellules-souches-hematopoiétiques>
57. Programmes d'accès élargi | Ferrer [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ferrer.com/fr/science/programmes-dacces-elargi>
58. Libmeldy [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Clinical Results. Disponible sur: <https://www.libmeldy.eu/clinical-results/>
59. Le développement : les échelles de développement [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.apprentidys.be/echelles-de-developpement.php>
60. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 oct 2024]. LIBMELDY (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263243/fr/libmeldy-population-autologue-enrichie-en-cellules-cd34-qui-contient-des-cellules-souches-progenitrices-hematopoiétiques-transduites-ex-vivo-avec-un-vecteur-lentiviral-codant-le-gene-de-l-arylsulfatase-a-humaine
61. Dossiers de Prix & de Remboursement en France | J.Stindt Consultants [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://jstindt.com/fr/dossiers-prix-remboursement-france/>
62. carvykti_decision_et_avis_ct.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/carvykti_decision_et_avis_ct.pdf
63. Ct A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

64. Prix et prise en charge des médicaments en France | EuroGCT [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.eurogct.org/fr/research-pathways/commercialisation/pricing-and-reimbursement/pricing-and-reimbursement-national>
65. decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_l'impact_significatif_sur.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_l'impact_significatif_sur.pdf
66. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Le rôle de la HAS dans l'accès au remboursement des médicaments - Rencontre 28/03/2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888328/fr/le-role-de-la-has-dans-l-acces-au-remboursement-des-medicaments-rencontre-28/03/2019
67. Aurore HV. Haute Autorité de santé. 2016;
68. Durand-Zaleski I. Études coût/efficacité: idées fausses et éléments de méthode. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 1 févr 2016;8(2):157-60.
69. DGOS ;DGS. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 20 mars 2025]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
70. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022;
71. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 oct 2024]. LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) - Leucodystrophie métachromatique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3543093/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique
72. Emile - dispersion pour perfusion (atidarsagène autotemcel).pdf [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/libmeldy_resume_rapport_4_ap395.pdf
73. Kehler C, Blumenstock G, Raabe C, Krägeloh-Mann I. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. Dev Med Child Neurol. févr 2011;53(2):156-60.
74. libmeldy_decision_et_avisct_ap395.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/libmeldy_decision_et_avisct_ap395.pdf
75. PEDS : DM - Hors collection - Intervenants - Éditions du CHU Sainte-Justine [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.editions-chu-sainte-justine.org/livres/peds-262.html>
76. PEDS-DM_et_ASQ-3.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: https://cdn.editions-chu-sainte-justine.org/system/books/document1s/000/000/262/original/PEDS-DM_et_ASQ-3.pdf
77. cat-quarterly-highlights-approved-atmps-february-2025_en.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-february-2025_en.pdf

78. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 févr 2025]. HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2661389/fr/holoclar-cellules-souches-limbiques-autologues-amplifiees-cellules-souches-pour-transplantation-autologue
79. Holoclar | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2015 [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>
80. VIDAL [Internet]. [cité 18 févr 2025]. LUXTURNA 5x10puissance12 génomes de vecteur/ml sol diluer/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/luxturna-5x10puissance12-genomes-de-vecteur-ml-sol-diluer-solv-p-sol-inj-197827.html>
81. luxturna_14052019_avis_efficienc.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/luxturna_14052019_avis_efficienc.pdf
82. Recherche | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2018 [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/search>
83. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 févr 2025]. LUXTURNA (voretigene neparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982790/fr/luxturna-voretigene-neparvovec
84. Arrêté du 30 juillet 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
85. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
86. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 24 févr 2025]. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>
87. VIDAL [Internet]. [cité 18 févr 2025]. ZOLGENSMA 2x10puissance13 génomes de vecteur/ml sol p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zolgensma-2x10puissance13-genomes-de-vecteur-ml-sol-p-perf-213453.html>
88. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 févr 2025]. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec
89. Zolgensma | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
90. CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf
91. zolgensma_15122020_avis_economique.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf
92. zolgensma_21112023_avis_economique_pret_a_publier.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/zolgensma_21112023_avis_economique_pret_a_publier.pdf

93. ANSM [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Kymriah. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/kymriah-1-2-x-106-6-x-108-cellules-dispersion-pour-perfusion>
94. kymriah_renouvellement_decision_et_avisct_ap208.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/kymriah_renouvellement_decision_et_avisct_ap208.pdf
95. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 févr 2025]. KYMRIAH (tisagenlecleucel). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982962/fr/kymriah-tisagenlecleucel
96. Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah_ldgcb_15012019_avis_efficiency.pdf
97. Arrêté du 17 décembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
98. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
99. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
100. Elisabeth - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah_lal_15012019_avis_efficiency.pdf
101. Yescarta | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2018 [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
102. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 févr 2025]. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982978/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel
103. Capucine S. LUXTURNA 5 x 10¹² génomes de vecteur/mL,. 2023;
104. Laëtitia - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficiency.pdf
105. Arrêté du 8 juillet 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
106. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0161 du 13/07/2019 [Internet]. [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ARnwowkmulEGEJstTTvhzWGxZ0wQblz-hcyabs6rDOA=>
107. yescarta_ap48_dc_et_avisct.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/yescarta_ap48_dc_et_avisct.pdf
108. Arrêté du 11 avril 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
109. yescarta_renouvellement_appost-amm_decision_et_avisct_ap221.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/yescarta_renouvellement_appost-amm_decision_et_avisct_ap221.pdf

110. yescarta_ap89_decision_et_avis_ct.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/yescarta_ap89_decision_et_avis_ct.pdf
111. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 févr 2025]. YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419176/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-ldgcb-et-lymphome-de-haut-grade-a-cellules-b-lhgcb
112. YESCARTA (axicabtagene-ciloleucel). 2023;
113. Tecartus | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2021 [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
114. Ivana S. TECARTUS 0,4 - 2 x 10⁸ cellules,. 2024;
115. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 févr 2025]. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Lymphome à cellules du manteau (LCM). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3575020/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-lymphome-a-cellules-du-manteau-lcm
116. TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19). 2021;
117. Arrêté du 2 août 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
118. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 févr 2025]. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Leucémie aiguë lymphoblastique B. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403423/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-leucemie-aigue-lymphoblastique-b
119. Haute Autorité de Santé - TECARTUS (brexucabtagene autoleucel (cellules auto-logues CD3+ transduites anti-CD19)) - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) [Internet]. [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419164/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-cellules-auto-logues-cd3-transduites-anti-cd19-leucemie-aigue-lymphoblastique-lal
120. Arrêté du 8 juillet 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
121. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2024]. ABECMA 260 - 500 x 10puissance6 cellules dispers p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/abecma-260-500-x-10puissance6-cellules-dispers-p-perf-228608.html>
122. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 21 févr 2025]. ABECMA (idecabtagene vicleucel). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284942/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel
123. Arrêté du 5 novembre 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050489128?init=true&page=1&query=abecma&searchField=ALL&tab_selection=all
124. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
125. abecma_decision_et_avisct_ap365.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/abecma_decision_et_avisct_ap365.pdf

126. dc2024.0269_sem_ap425_retrait_abecma_cd_20241010_vd.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/dc2024.0269_sem_ap425_retrait_abecma_cd_20241010_vd.pdf
127. carvykti-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf
128. carvykti_13122022_avis_economique.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/carvykti_13122022_avis_economique.pdf
129. Arrêté du 23 mai 2023 relatif à l'arrêt de la prise en charge précoce de spécialités pharmaceutiques au titre de l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale.
130. Accès aux médicaments innovants : ELLyE auditionné par la mission interministérielle sur la régulation et le financement des produits de santé | Ellye [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ellye.fr/actions-defendre-vos-droits/article-mission-medicament>
131. Strimvelis | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2016 [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
132. dec_159799_en.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230717159799/dec_159799_en.pdf
133. Telethon F. LA FONDAZIONE TELETHON ET ORCHARD THERAPEUTICS ACHÈVENT LE TRANSFERT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU STRIMVELIS POUR L'ADA-SCID EN EUROPE [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/la-fondazione-telethon-et-orchard-therapeutics-achevent-le-transfert-de-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-du-strimvelis-pour-lada-scid-en-europe-301922700.html>
134. libmeldy-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_fr.pdf
135. Chloé - 2021 - LIBMELDY, 2-10 x 106 cellules/mL.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/libmeldy_avis_aap_postamm_ctap16.pdf
136. HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec). 2024;
137. Clara - 2023 - HEMGENIX 1 x 10¹³ copies de génome/mL.pdf [Internet]. [cité 27 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20242_HEMGENIX_PIC_INS_AvisDef_CT20242_EPI774.pdf
138. hemgenix_decision_et_avisct_ct-ap194.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/hemgenix_decision_et_avisct_ct-ap194.pdf
139. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 févr 2025]. HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) - Hémophilie B. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460133/fr/hemgenix-etranacogene-dezaparvovec-hemophilie-b
140. Arrêté du 5 décembre 2023 relatif à la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23

décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - Légifrance [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048551003?init=true&page=1&query=hemgenix&searchField=ALL&tab_selection=all

141. HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec). 2024;

142. Arrêté du 17 octobre 2024 relatif à l'arrêt de la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - Légifrance [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050385415?init=true&page=1&query=hemgenix&searchField=ALL&tab_selection=all

143. A D, A D. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 27 déc 2024]. Dispositif d'accès direct pour certains produits de santé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/dispositif-d-acces-direct-pour-certains-produits-de-sante>

144. Carine B. UPSTAZA 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL,.

145. Agency EM. Upstaza | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2022 [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>

146. Agency EM. Roctavian | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2022 [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian>

147. 2024 - ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec).pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/roctavian_05032024_avis_economique.pdf

148. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mars 2025]. ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) - Hémophilie A. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461362/fr/roctavian-valoctocogene-roxaparvovec-hemophilie-a

149. ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec). 2024;

150. Agency EM. Casgevy | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2024 [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgevy>

151. casgevy_decision_et_avisct_ap262.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/casgevy_decision_et_avisct_ap262.pdf

152. casgevy_beta-thal__retrait_decision_et_avisdef_ap447.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-12/casgevy_beta-thal__retrait_decision_et_avisdef_ap447.pdf

153. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mars 2025]. CASGEVY (exagamglogène autotemcel) - β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3545557/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-ss-thalassemie-dependante-des-transfusions-tdt

154. 2024 - CASGEVY (exagamglogene autotemcel).pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/2024_742_casgevy_10122024_avis_economique.pdf

155. casgevy_drepano_decision_et_avisct_ap435.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/casgevy_drepano_decision_et_avisct_ap435.pdf
156. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mars 2025]. CASGEVY (exagamglogène autotemcel) - Drépanocytose sévère chez les patients âgés de plus de 12 ans. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3541918/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-drepanocytose-severe-chez-les-patients-ages-de-plus-de-12-ans
157. 2024 - CASGEVY (exagamglogene autotemcel).pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/casgevy_16072024_avis_economique.pdf
158. Chinelo M. EBVALLO $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellules/ml,. 2023;
159. eballo_decision_et_avisct_ap199.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/eballo_decision_et_avisct_ap199.pdf
160. 2023 - EBVALLO (tabelecleucel).pdf [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/eballo_26092023_avis_economique.pdf
161. Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif. 2023;
162. Sénat [Internet]. 2023 [cité 26 mars 2025]. Refonder l'écosystème de l'innovation en santé. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r20-708/r20-708.html>

Annexes

		Score total GMFM moyen ajusté		Différence moyenne de traitement quant au score GMFM total entre les patients traités et les patients de l'histoire naturelle non traités appariés en fonction de l'âge
		Patients traités	Patients de l'histoire naturelle non traités	
Forme infantile tardive				
Présymptomatiques	Année 2	79,5 % (n = 10)	8,4% (n=8)	71,0% (95% IC: 60,4 – 81,7) ; p<0.001
	Année 3	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95% IC: 66,2 - 93,3); p = 0,001)
Forme juvénile précoce				
Symptomatiques précoces	Année 2	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95% IC: 25,1 – 79,6) ; p=0.008
	Année 3	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95% IC: 50,8 – 99,1) ; p<0.001
	Forme juvénile précoce			
	Année 2	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95% IC: -14,1 – 71,5) ; p=0.350
	Année 3	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95% IC: 9,2 – 78,5) ; p=0,054

Annexe 1 - Score total de la GMFM (%) à l'année 2 et l'année 3 chez les patients présymptomatiques et symptomatiques précoces (sous-groupes avec la forme infantile tardive et juvénile précoce) en comparaison avec les données d'histoire naturelle dans une population. IC : Intervalle de Confiance (134)

	Moyenne géométrique (coefficient de variabilité interindividuelle, CV%) Activité de l'ARSA dans les PBMC		Facteur de multiplication entre la référence et l'Année 2
	<i>Valeur initiale</i>	<i>Année 2</i>	
Présymptomatiques	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% IC: 9,0 - 44,0) p < 0,001
Symptomatiques précoces	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95% CI: 1,6 - 11,2) p = 0,004

Annexe 2 - Activité de l'ARSA, mesurée dans les PBMC (moyenne géométrique) au départ et 2 ans après traitement chez des patients présymptomatiques et les patients à symptômes précoces (ensemble des données d'efficacité intégrée) (134)

NAME	Type of ATMP	Authorisation Date	Orphan	PRIME	Comment
Chondroelect	TEP	5/10/2009	No	No	MA withdrawn July 2016
Glybera	GTMP	25/10/2012	Yes	No	MA not renewed (MA ended Oct. 2017)
MACI	TEP, combined ATMP	27/06/2013	No	No	MA not renewed (MA ended June 2018)
Provenge	CTMP	6/09/2013	No	No	MA withdrawn May 2015
Holoclar	TEP	17/02/2015	Yes	No	
Imlygic	GTMP	16/12/2015	No	No	
Strimvelis	GTMP	26/05/2016	Yes	No	
Zalmoxis	CTMP	18/08/2016	Yes	No	MA withdrawn Oct. 2019
Spherox	TEP	10/07/2017	No	No	
Alofisel	CTMP	23/03/2018	Yes	No	MA withdrawn Dec. 2024
Yescarta	GTMP	23/08/2018	Yes	Yes	
Kymriah	GTMP	23/08/2018	Yes	Yes	
Luxturna	GTMP	22/11/2018	Yes	No	
Zynteglo	GTMP	29/05/2019	Yes	Yes	MA withdrawn March 2022
Zolgensma	GTMP	18/05/2020	Yes	Yes	
Libmeldy	GTMP	17/12/2020	Yes	No	
Tecartus	GTMP	14/12/2020	Yes	Yes	
Skysona	GTMP	16/07/2021	Yes	Yes	MA withdrawn Nov. 2021
Abecma	GTMP	18/08/2021	Yes	Yes	
Breyanzi	GTMP	4/04/2022	No	Yes	
Carvykti	GTMP	25/05/2022	Yes	Yes	
Upstaza	GTMP	18/07/2022	Yes	No	
Roctavian	GTMP	24/08/2022	Yes	Yes	

Ebvallo	CTMP	16/12/2022	Yes	Yes	
Hemgenix	GTMP	20/02/2023	Yes	Yes	
Casgevvy	GTMP	9/02/2024	Yes	Yes	
Durveqtix	GTMP	24/07/2024	No	Yes	

Annexe 3 - Liste des MTI ayant obtenu une AMM centralisée depuis 2009 (77)

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Sockalingum

Prénom : Adélaïde

Titre de la thèse :

Les médicaments de thérapie innovante dans les maladies rares : un dilemme entre innovation thérapeutique et accès aux soins

2,5 millions d'euros la dose: le cas du LIBMELDY® dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique

Mots-clés : Médicament de Thérapie Innovante, Maladie rare, LIBMELDY®, Accès au Marché, Accès aux soins

Résumé : Le développement de Médicaments de Thérapie Innovante dans les maladies rares soulève des questions à la fois éthiques, socio-économiques, médicales et organisationnelles. Bien que la réglementation européenne ait été à l'initiative de nombreuses incitations, ces dernières peinent à compenser les freins présents à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Entre les effectifs de patients toujours plus faibles, la difficulté d'obtenir des preuves d'efficacité pertinentes ou encore la longueur des délais quant au remboursement, les industries de santé sont confrontées à un dilemme de grande envergure. Le prix de ces thérapies atteignant plusieurs millions d'euros est aussi sujet à débat et participe à la lenteur du processus d'accès au marché, à laquelle s'ajoute la pression constante des associations de patients et des médias. Des solutions « provisoires » telles que l'AMM conditionnelle ou les accès dérogatoires tentent tant bien que mal de répondre à ces besoins médicaux non couverts, mais pour combien de temps ?

Membres du jury :

Présidente : Mme PERROY Anne-Catherine, Professeure des Universités (PU) en Droit et Economie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice, conseillère de thèse : Mme BANTUBUNGI-BLUM Kadiombo, Maîtresse de Conférences des Universités (MCU) en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme HAMOUDI-BEN YELLES Chérifa-Mounira, Maîtresse de Conférences des Universités (MCU) en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme HOMA Mégane, Docteure en Neurosciences, Référente Clinique et Scientifique, Cousin Surgery (59117, Wervicq-Sud)