



**HAL**  
open science

# La recherche clinique sur les maladies rares en Europe : difficultés rencontrées et contraintes de mise en place dans les essais cliniques pédiatriques

Georgette Nyom

## ► To cite this version:

Georgette Nyom. La recherche clinique sur les maladies rares en Europe : difficultés rencontrées et contraintes de mise en place dans les essais cliniques pédiatriques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02127552

**HAL Id: dumas-02127552**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02127552>**

Submitted on 13 May 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES MALADIES RARES EN EUROPE :  
DIFFICULTÉS RENCONTRÉES ET CONTRAINTES DE MISE EN PLACE DANS LES  
ESSAIS CLINIQUES PÉDIATRIQUES**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT

LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 10 mai 2019

PAR

**Mlle Georgette NYOM**

Née le 28 mai 1994 à Yaoundé

**EN VUE D'OBTENIR**

**LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Président : Monsieur le Professeur, Stéphane HONORÉ

Membres : Monsieur le Docteur en Pharmacie, Christophe CURTI

Monsieur le Professeur, Stéphane HONORÉ

Madame la Docteur en Pharmacie, Anita COHEN

Madame la Docteur en Pharmacie, Bénédicte DELUCA-BOSC



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED Mme  
Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD Mme  
Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE Mme  
Véronique ANDRIEU Mme  
Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

## REMERCIEMENTS

Au Professeur **Stéphane HONORÉ** pour avoir accepté de présider ma thèse et de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour le temps que vous avez accordé à la réalisation de ce projet.

Au Docteur **Christophe CURTI** pour avoir accepté de diriger cette thèse, et pour m'avoir guidé dans sa réalisation du début à la fin avec beaucoup de dévouement et de sérieux. Merci pour vos précieux conseils notamment concernant les pistes d'amélioration et les points utiles à développer ou à rajouter. Vous m'avez été d'une grande aide et je vous suis infiniment reconnaissante pour votre intérêt et votre disponibilité.

Au Docteur **Anita COHEN**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en tant que co-directrice aux côtés de Mr CURTI, et pour votre aide dans le bon déroulement de la soutenance.

Au Docteur **Bénédicte DELUCA-BOSC**, qui a accepté d'être le 4<sup>ème</sup> membre de mon jury. Je vous remercie pour votre temps et votre bienveillance.

À mes amies proches **Anne laure, Clotilde, Camille, Nina, Orée, Adeline A et Jade B** pour ces belles années passées à vos côtés à Amiens ou à Marseille. Elles n'auraient pas été les mêmes sans vous, merci d'avoir rendu mes années à l'université mémorables.

À la **faculté de pharmacie d'Amiens**, là où j'ai passé mes années de licence et là où tout a commencé. Je remercie le corps enseignant pour le savoir qui m'a été transmis au cours de ces années de licence et l'ensemble du personnel de la faculté.

À la **faculté de pharmacie de Marseille** pour m'avoir accueillie et acceptée en son sein au milieu de mon cursus universitaire. Je remercie l'ensemble du personnel de scolarité et les femmes qui y travaillent car elles ont toujours été d'une grande bienveillance envers moi. Merci également à tous les enseignants et enseignantes de la faculté. La ville de Marseille restera à jamais gravée bien au chaud quelque part dans mon cœur.

## DÉDICACES

À ma très chère mère, le **Docteur Elisabeth NYOM** qui m'a épaulée, soutenue et motivée dans les meilleurs comme dans les pires moments durant toutes ces années et à qui je dois absolument tout. Tu es une femme forte, aimante et intelligente, mon modèle... je te remercie du fond du cœur pour l'amour sans faille que tu me portes, envers et contre tout et je te témoigne tout mon amour à travers cette thèse.

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

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

À Mme **Danielle SNEYERS** qui a corrigé la totalité de cette thèse avec soin et qui a fait preuve d'un dévouement sans faille. Merci d'avoir contribué à l'aboutissement de cette thèse qui est pour moi la consécration de tout le travail fourni durant toutes ces années.

Et enfin, dédicace à Mr **Gesuino FADDA** pour ses encouragements et sa bienveillance à mon égard. Vous êtes un homme plein de bonté et de sagesse, je vous remercie beaucoup pour votre soutien.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation  
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs. »*



# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS .....	17
INTRODUCTION.....	21
<b>PARTIE 1 : LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES MALADIES RARES AU NIVEAU EUROPÉEN ET MONDIAL.....</b>	<b>24</b>
<b>I) REGLEMENTATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
1) En Europe.....	25
2) À l'échelle mondiale .....	33
<b>II) LES MALADIES RARES .....</b>	<b>36</b>
1) Définition et classification .....	36
2) Maladies rares : les préoccupations.....	41
<b>III) MEDICAMENTS ORPHELINS ET MISE EN PLACE D'ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>50</b>
1) Règlementation des médicaments orphelins en Europe.....	50
a) Définition.....	50
b) Les plans nationaux pour les maladies rares .....	50
c) Règlementation européenne des médicaments orphelins .....	57
2) Règlementation des médicaments orphelins au niveau mondial.....	65
a) L'Amérique et le Japon .....	65
b) Les pays en voie de développement (PED).....	71
c) Les pays émergents.....	74
3) Essai clinique sur les maladies rares : exemple de la sclérose latérale amyotrophique ....	77
a) La sclérose latérale amyotrophique (SLA) .....	77
b) Données financières et encadrement de l'essai.....	78
c) Protocole et suivi de l'essai.....	82
<b>PARTIE 2 : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : ORGANISATION ET CONTRAINTES DE MISE EN PLACE.....</b>	<b>88</b>
<b>I) REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES .....</b>	<b>89</b>
1) En Europe.....	89
2) À l'échelle internationale .....	98
a) Les États-Unis .....	98
b) Le Japon.....	100

c) Les pays en voie de développement (PED).....	102
3) Les différences règlementaires au sein des régions ICH.....	106
<b>II) CONTRAINTES ET PREOCCUPATIONS ETHIQUES .....</b>	<b>109</b>
1) Problèmes rencontrés dans la mise en place des essais pédiatriques .....	109
2) Préoccupations éthiques .....	115
<b>III) ESSAI PEDIATRIQUE SUR UNE MALADIE RARE : EXEMPLE DE LA PHENYLCETONURIE .</b>	<b>118</b>
1) La phénylcétonurie (PCU) .....	118
2) Données financières et encadrement de l'essai .....	119
3) Suivi de l'essai et résultats .....	122
a) Protocole.....	122
b) Méthodes .....	123
c) Résultats .....	129
<b>PARTIE 3 : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES .....</b>	<b>134</b>
<b>I) ÉTAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES MALADIES RARES .....</b>	<b>135</b>
1) Chronologie évolutive de ces 30 dernières années.....	135
2) Améliorations constatées en recherche sur les maladies rares .....	140
a) Rapports d'évaluation des plans nationaux maladies rares .....	140
b) Bilan des améliorations apportées par le règlement 141/2000.....	143
<b>II) LES EVOLUTIONS POSSIBLES EN RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES.....</b>	<b>148</b>
1) Solutions envisagées pour le développement de médicaments orphelins .....	148
2) Le Brexit : Conséquences pour les maladies rares .....	158
3) Vers de nouvelles mesures règlementaires en Europe .....	162
<b>III) LES MALADIES RARES EN PEDIATRIE : PERSPECTIVES D'EVOLUTION.....</b>	<b>166</b>
1) Les essais pédiatriques en comparaison aux essais mondiaux .....	166
2) Améliorations constatées en recherche pédiatrique .....	167
3) Vers une nouvelle réglementation pour les médicaments pédiatriques .....	177
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>180</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>184</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>193</b>

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Fig. 1</b> – Phase de développement clinique.....	<b>27</b>
<b>Fig. 2</b> – Processus d’autorisation d’un essai clinique.....	<b>32</b>
<b>Fig. 3</b> – Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence .....	<b>37</b>
<b>Fig. 4</b> – Design de l’essai clinique VITALITY-ALS.....	<b>81</b>
<b>Fig. 5</b> – Test de Denver : niveau de l’enfant dans les différents domaines de développement.....	<b>125</b>
<b>Fig. 6</b> – Tolérance alimentaire moyenne ajustée pour la phénylalanine.....	<b>129</b>
<b>Fig. 7</b> – Variation moyenne de la phénylalanine par rapport au départ.....	<b>130</b>
<b>Fig. 8</b> – Courbes de concentration/temps simulées pour des patients de divers poids après administration de saproptérine à 10 mg/kg/J.....	<b>132</b>
<b>Fig. 9</b> – Contribution financière de l’Union Européenne .....	<b>137</b>
<b>Fig. 10</b> – Utilisation de la contribution de l’UE pour les médicaments orphelins en 2006.....	<b>138</b>
<b>Fig. 11</b> – R&D sur les maladies rares en Europe.....	<b>144</b>
<b>Fig. 12</b> – Evolution du nombre de désignation de médicaments orphelins depuis.....	<b>145</b>
<b>Fig. 13</b> – Nombre de CRMR avant et après la labélisation de 2017.....	<b>153</b>
<b>Fig. 14</b> – Nombre de CRMR par FSMR après la labélisation de 2017.....	<b>154</b>
<b>Fig. 15</b> – Le virus Ebola.....	<b>157</b>
<b>Fig. 16</b> – Évolution de la proportion des essais cliniques pédiatriques.....	<b>166</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1.</b> – Nombre de pathologies dépistées à la naissance en Europe.....	<b>42</b>
<b>Tableau 2.</b> – Liste par catégorie de 30 MHM dépistables par MS/MS en multiplex.....	<b>44</b>
<b>Tableau 3.</b> – Utilisation hors-AMM dans la population pédiatrique en France.....	<b>48</b>
<b>Tableau 4.</b> – Les maladies rares en quelques chiffres ... ..	<b>57</b>
<b>Tableau 5.</b> – Différences réglementaires entre l’Europe, les États-Unis et le Japon . .....	<b>70</b>
<b>Tableau 6.</b> – Protocole expérimental détaillé de l’essai clinique VITALYS-ALS.....	<b>83</b>
<b>Tableau 7.</b> – Tableau comparant la législation pédiatrique aux États-Unis et dans l’UE.....	<b>108</b>
<b>Tableau 8.</b> – Les catégories d’âge dans la population pédiatrique.....	<b>112</b>
<b>Tableau 9.</b> – Protocole expérimental de l’essai clinique « SPARK ».....	<b>122</b>
<b>Tableau 10.</b> – Nouvelles thérapies pédiatriques approuvées entre 2007 et 2011 .....	<b>168</b>
<b>Tableau 11.</b> – Nombre d’enfants recrutés dans les essais cliniques entre 2007 et 2013.....	<b>169</b>





## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADPIC</b>	Accords sur les aspects de Droits de Propriété Intellectuelle dans le Commerce
<b>AEC</b>	Autorisation d'essai clinique
<b>AELE</b>	Association Européenne de Libre Echange
<b>AFMPS</b>	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé
<b>AMED</b>	Agency for Medical Research and Development
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANR</b>	Agence Nationale de la Recherche
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARC</b>	Attaché de recherche clinique
<b>BNDMR</b>	Banque Nationale de Données Maladies Rares
<b>BPC</b>	Bonnes Pratiques Cliniques
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPCA</b>	Best Pharmaceuticals for Children Act
<b>CCMR</b>	Centre de Compétences Maladies Rares
<b>CCPPRB</b>	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
<b>CCP</b>	Certificat Complémentaire de Protection
<b>CE</b>	Commission européenne
<b>CEESP</b>	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
<b>CEPS</b>	Comité Économique des Produits de Santé
<b>CHMP</b>	Comité des médicaments à usage humain
<b>CIM</b>	Classification Internationale des maladies
<b>CIOMS</b>	The Council for International Organizations of Medical Sciences
<b>CNIL</b>	Commission Nationale Informatique et Liberté
<b>COSPRO</b>	Comité de Suivi et de Prospective
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DGOS</b>	Direction Générale de l'Offre de Soins
<b>DNN</b>	Dépistage néonatal
<b>EC</b>	Essais cliniques

<b>EEE</b>	Espace Economique Européen
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>EIG</b>	évènement indésirable grave
<b>EM</b>	État membre
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ERN</b>	European Reference Networks
<b>EudraCT</b>	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
<b>EuPFI</b>	European Paediatric Formulation Initiative
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FSMR</b>	Filières de Santé Maladies Rares
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de Santé Publique
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonization
<b>INAMI</b>	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
<b>INPES</b>	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
<b>InVS</b>	Institut national de Veille Sanitaire
<b>IRB/IEC</b>	Institutional Review Boards/Independent Ethic Committees
<b>IRDIRC</b>	The International Rare Diseases Research Consortium
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>JO</b>	Journal Officiel
<b>LPT<sub>h</sub></b>	Loi sur les Produits Thérapeutiques
<b>MedDRA</b>	Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>MeSH</b>	Medical Subheadings
<b>MHLW</b>	Minister of Health, Labor and Welfare
<b>MPUP</b>	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
<b>NCBI</b>	National Center for Biotechnology Information
<b>OASMed</b>	Ordonnance sur l'Autorisation Simplifiée de Médicaments
<b>OCDE</b>	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
<b>ODA</b>	Orphan Drug Act
<b>OGM</b>	Organismes Génétiquement Modifiés
<b>OMIM</b>	Online Mendelian Inheritance in Man
<b>OMC</b>	Organisation Mondiale du Commerce
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé

<b>OOPD</b>	Office of Orphan Products Development
<b>OPRS</b>	Organisation for Pharmaceutical Safety and Research
<b>PA</b>	Principe actif
<b>PAH</b>	Phénylalanine Hydroxylase
<b>PCU</b>	Phénylcétonurie
<b>PDCO</b>	Paediatric Committee (Le comité pédiatrique)
<b>PED</b>	Pays en voie de développement
<b>PHRC</b>	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
<b>PIP</b>	Plan Investigation Pédiatrique
<b>PMDA</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
<b>PME</b>	Petites et moyennes entreprises
<b>PNDS</b>	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
<b>PNMR</b>	Plan national maladies rares
<b>PREA</b>	Pediatric Research Equity Act
<b>RIPH</b>	Recherche impliquant la personne humaine
<b>SLA</b>	Sclérose Latérale Amyotrophique
<b>SNOMED CT</b>	Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms
<b>TEAE</b>	Treatment-emergent adverse effect (effets indésirables liés au traitement)
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UMLS</b>	Métathesaurus de l'Unified Medical Language System
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie



## INTRODUCTION

Les maladies rares sont par définition des maladies qui touchent un nombre restreint de personnes et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté. En Europe, nous comptons actuellement environ **7000** maladies rares recensées, mais on estime leur nombre compris entre **6000** et **8000**. Celles-ci peuvent être génétiques ou non génétiques. Il peut s'agir également d'apparition de maladies infectieuses rares telle que la peste ou la maladie de Lyme, mais aussi de pathologies auto-immunes ou de cancers.

La recherche clinique sur les maladies rares reste un domaine sensible mais toujours en constante évolution. Plusieurs difficultés sont rencontrées, notamment au niveau du financement des essais cliniques pour les médicaments orphelins, de l'intérêt des industriels à se lancer dans le développement de ces médicaments, mais aussi au niveau des contraintes de recrutement d'une population représentative de la pathologie. Les laboratoires ont tendance à se tourner vers des pathologies plus étendues pour avoir un meilleur retour sur investissement lorsque la molécule d'intérêt est mise sur le marché à la fin de l'étude. Elle pourra de ce fait couvrir les coûts de recherche et développement. Pour y remédier, des mesures incitatives ont été mises en place y compris des plans dans certains pays européens, l'objectif étant d'augmenter l'intérêt des industriels pour les maladies rares. On peut donc dire que l'un des problèmes majeurs dans ce domaine est le financement des essais cliniques en vue de trouver des traitements efficaces pour ces pathologies.

Le seuil admis en Europe pour considérer une maladie comme étant rare, est d'une personne atteinte sur **2000** (1). Il s'agit donc de maladies qui touchent un faible pourcentage de la population et qui suscitent peu d'intérêt du fait de leur rareté. Les patients atteints de maladies rares font souvent face à des difficultés de prises en charge à cause du manque de traitement disponible pour leur pathologie. Tout cela amène à se poser un certain nombre de questions éthiques, car il est légitime de se demander si le fait d'être atteint d'une maladie qui touche un faible nombre de personnes signifie que l'on ne peut pas avoir accès à un traitement innovant et efficace. Les maladies rares constituent donc un problème majeur de santé publique.

En **2000**, l'UE a décidé de mettre en place un règlement européen sur les médicaments orphelins (**CE 141/2000**) impliquant des mesures spécifiques pour le développement des médicaments orphelins. Depuis **2006**, il y a une unification au niveau de la réglementation des essais cliniques pédiatriques, sous une nouvelle législation : le **règlement (CE) no1901/2006**, visant à garantir

que les médicaments destinés aux enfants sont parfaitement adaptés à leurs besoins spécifiques. Elle prévoit des obligations particulières pour l'industrie pharmaceutique et les accompagne de subventions et d'incitations [2]. Il y a également eu en 2011 la mise en place d'un plan belge pour les maladies rares, par le Fonds Maladies rares et médicaments orphelins, géré par la Fondation Roi Baudouin.

Nous savons que le cancer est la première cause de décès par maladie chez l'enfant et l'adolescent (3). Les cancers pédiatriques étant par définition des cancers rares, le processus de développement de thérapies innovantes destinées aux enfants ou adolescents reste une problématique au niveau européen, et ce malgré l'apparition de différentes normes pour la recherche clinique infantile en Europe.

La corrélation entre la **recherche clinique sur les maladies rares** et les **essais cliniques en pédiatrie** est d'autant plus sensible du fait de la complexité de la mise en place d'essais pédiatriques. Cette complexité est en partie due aux conditions imposées par les comités d'éthique qui régulent l'avancement et la mise en place de ces essais. Les procédures expérimentales sur les mineurs ont vu naître un certain nombre de mesures à l'échelle nationale et mondiale qui prennent en compte les dimensions éthiques, financières et réglementaires autour de la recherche sur les enfants. Parmi celles-ci on retrouve notamment la directive européenne sur les essais cliniques **2001/20/EC** qui avait pour objectif d'améliorer et étendre la mise en place des essais cliniques.

Cependant divers problèmes sont rencontrés :

- La réticence des parents
- Le recrutement des patients, en fonction de l'âge
- Les coûts de développement des molécules d'intérêt
- Les exigences au niveau des conditionnements et des formes galéniques qui doivent être adaptés à la physiologie de l'enfant

Les demandes de mise sur le marché pour les médicaments pédiatriques sont évaluées par l'**ANSM** (anciennement AFSSAPS), mais sont en général envoyées directement à l'agence européenne d'évaluation des médicaments (**EMA**).

Ces mesures ont pour objectif de permettre le développement et l'augmentation de la production de médicaments pédiatriques avec des formes et des modes d'administration adaptés à l'enfant. La mise en place d'essais cliniques pédiatriques encadrés de façon efficace permettra une

meilleure prise en charge de l'enfant évitant ainsi l'utilisation de médicaments non conformes (sans ou hors AMM) ou destinés à l'adulte. Cela permettra également d'empêcher l'administration hasardeuse de formes pharmaceutiques inadaptées et potentiellement dangereuses pour l'enfant.

Dans cette thèse seront développées les différences de législation autour des essais cliniques sur les maladies rares entre l'Europe et les autres continents, mais aussi les contraintes identifiées dans la mise en place de ces essais, pour finir avec les besoins évolutifs de la recherche clinique dans ce domaine. Il s'agira ensuite de mettre en évidence l'organisation législative des essais cliniques pédiatriques et de recueillir les données concernant ceux-ci dans le cadre des maladies rares pour les comparer à celles des essais cliniques menés à l'échelle mondiale.

Ces deux sujets demeurent des questions primordiales de santé publique qui doivent être traités dans le but de dégager des conclusions ou des solutions effectives pour l'avenir.

Les questions que l'on peut donc se poser sont les suivantes : la mise en place de nouvelles mesures réglementaires ces dernières années a-t-elle permis d'améliorer ou de faire évoluer la recherche clinique sur les maladies rares ? Qu'en est-il au niveau du développement de médicaments orphelins en pédiatrie ?



**PARTIE 1 : LA RECHERCHE CLINIQUE  
SUR LES MALADIES RARES AU NIVEAU  
EUROPÉEN ET MONDIAL**

## **I) Règlementation de la recherche clinique**

### **1) En Europe**

#### **Définition**

Une étude clinique a pour but d'évaluer le potentiel d'un nouveau traitement pour s'assurer que celui-ci sera efficace et sans danger pour le patient. L'objectif étant de tester ce traitement sur un nombre déterminé de sujets et d'apporter des informations précises en termes d'efficacité, de tolérance et d'apport par rapport à un traitement de référence déjà établi dans la pathologie d'intérêt. Plusieurs définitions peuvent être attribuées à la recherche clinique, que ce soit d'un point de vue global ou spécifique, mais elles sont fondamentalement reliées.

Selon l'ANSM, la **recherche clinique** est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Lorsque l'on met en place une recherche qui porte sur les médicaments en fonction du cas, il s'agit d'établir ou de vérifier les données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu (4).

#### **Les études cliniques : organisation**

Lorsqu'une nouvelle molécule est découverte au tout début du cycle de vie d'un médicament, celle-ci sera dans un premier temps testée et évaluée dans le cadre d'études précliniques. Les essais précliniques sont effectués sur des animaux et/ou des cellules, voire des tissus, mais n'impliquent pas d'essais sur les humains. L'objectif de ces études est d'évaluer la sécurité de la molécule, d'obtenir des informations sur la toxicité, et de vérifier que le potentiel médicament n'entraînera pas de modifications génétiques ou le développement de tumeurs cancéreuses une fois que l'on aura décidé de passer à l'administration chez le sujet humain (5).

La molécule d'intérêt est donc étudiée au préalable en vue de recueillir des informations qui seront utilisées dans la mise en place du plan des études dites « cliniques ».

Dans le cadre d'études cliniques, il y a deux catégories de recherche qui ont été définies par la loi :

- Les recherches impliquant la personne humaine (RIPH)
- Les recherches non RIPH ou non interventionnelles

Nous allons nous concentrer ici sur les recherches impliquant la personne humaine, selon l'article R1121-1-1 du CSP. La **loi Jardé** qui est entrée en vigueur le **18 novembre 2016** trouve son champ d'application dans cet article. Il s'agit d'une loi relativement récente qui a été adoptée pour définir de façon précise les différentes catégories de recherche pouvant être poursuivies sur la personne humaine. Cette loi est venue modifier certaines dispositions réglementaires relatives aux **RIPH** (6).

Les **RIPH** ou recherches impliquant la personne humaine, sont des recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elles se subdivisent en deux catégories, les recherches dites « **interventionnelles** » et les recherches « **non interventionnelles** ».

Les recherches **interventionnelles** comprennent deux sous catégories :

- Les **RIPH de catégorie 1**, qui sont des recherches interventionnelles comportant une **intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle**.
- Les **RIPH de catégorie 2**, qui sont des recherches **non interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales**, dont la liste est fixée par arrêté.

Les **RIPH de catégories 2** ne comportent pas d'intervention invasive sur le sujet participant à l'étude, c'est pour cela qu'elles sont considérées comme étant non interventionnelles, mais elles font parties des recherches interventionnelles car l'acte pratiqué ne comporte pas ou peu de risque pour le patient.

Les recherches **non interventionnelles**, qui comprennent les **RIPH de catégorie 3**, celles-ci sont des recherches interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

La **recherche** et le **développement** pour la genèse d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, qui demande **en moyenne 10 ans** avant de pouvoir entamer les procédures administratives en vue de l'obtention d'une AMM et de la commercialisation d'un traitement. Les études cliniques se déroulent en 4 phases, dont une qui aura lieu après la mise sur le marché et qui perdure tout au long de la vie du médicament.



**Fig. 1** – Phases de développement clinique (7)

La **phase I**, constitue la première administration et donc les premiers essais chez l’homme. Les sujets sélectionnés sont en général des sujets sains et dans certains cas des patients. L’objectif de cette phase est d’évaluer la tolérance, la sécurité d’emploi, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule. Cette phase a lieu dans des centres spécialisés avec un faible nombre de participants, entre 20 et 100.

La **phase II**, est la phase thérapeutique exploratoire, car on cherche à connaître l’effet thérapeutique de la molécule, la dose optimale, et donc à apporter la preuve du concept. Elle est mise en place dans des établissements médicaux et des cabinets privés tout comme la troisième phase qui la succède. Durant cette phase, il y a les premiers essais chez des patients atteints de la maladie étudiée et le nombre de participants se situe entre 100 et 500. L’essai se poursuit avec un nombre plus important de participants.

La **phase III**, ou phase thérapeutique de confirmation, est entreprise avec un nombre beaucoup plus important de participants, entre 1000 et 5000 sujets. L’objectif de celle-ci est de confirmer l’efficacité et la sécurité d’emploi lorsque la molécule est administrée à grande échelle, mais aussi de comparer l’efficacité du nouveau traitement par rapport à un traitement de référence.

La **phase IV**, également appelée « phase post-AMM », concerne la gestion du cycle de vie du médicament. Elle permet de recueillir des données portant sur l’innocuité à long terme, avec un très grand nombre de patients et en situation réelle d’utilisation. Le médicament a obtenu une AMM dans une ou plusieurs indications et est donc prêt à être utilisé en tant que traitement au sein de la population.

Il y a la mise en place d'une surveillance de la sécurité d'emploi du nouveau médicament (pharmacovigilance), avec une optimisation thérapeutique des médicaments autorisés et de potentiels développements supplémentaires (comme la découverte de nouvelles indications pour ce médicament par exemple).

Lors de la planification d'une étude clinique, il y a plusieurs acteurs qui interviennent dans l'initiative et le bon déroulement de l'essai. En voici les principaux :

### **Le promoteur**

C'est celui qui prend l'initiative d'entamer un essai thérapeutique sur une molécule ou un médicament (pour une indication différente de celle pour laquelle il a obtenu une AMM). Le promoteur se base sur des arguments scientifiques. Il peut s'agir d'une personne, d'associations ou d'institutions, mais dans la plupart des cas c'est un laboratoire pharmaceutique qui en est l'initiateur. Il peut également s'agir d'hôpitaux ou de centres de recherche (8). Le promoteur est « une personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique » (Article L. 1121-1 du CSP).

Ses principales attributions comprennent l'initiation du projet par la rédaction du protocole, de la note d'information et du consentement éclairé à remplir par les sujets prenant part à l'essai. Ce dernier doit donc s'occuper de la gestion de l'essai, du traitement des données, ainsi que de l'archivage et s'assurer de la disposition de moyens financiers suffisants pour soutenir la recherche. Ce peut être à l'aide de ses propres moyens ou d'un sponsor.

### **L'investigateur**

Il s'agit d'un médecin, généralement exerçant de façon libérale dans des cabinets de ville. Il peut également s'agir de cliniques ou de centres hospitaliers universitaires qui participent à des travaux de recherche de façon ponctuelle ou usuelle. L'investigateur s'occupe du recrutement des patients dans l'essai clinique, en fournissant des données sur la recherche ainsi que des données sur la sécurité dans le cadre de la mise en place de l'étude. Il informe le patient et est responsable du déroulement de l'essai. Il doit également s'assurer du respect des bonnes pratiques cliniques (BPC).

Lors de la survenue d'un EIG, l'investigateur en informe le promoteur qui par la suite va faire une déclaration auprès de l'ANSM (9). Dans certains cas, le promoteur peut également confier la mise en place de l'étude clinique à plusieurs investigateurs dans le cadre d'essais multicentriques, avec la désignation d'un investigateur coordinateur (10).

### **L'attaché de recherche clinique (ARC)**

L'ARC est un acteur clé dans le suivi d'un essai clinique, il a un **rôle d'accompagnateur** pour l'investigateur dans ses missions, en s'assurant que le protocole de l'étude est correctement exécuté, et que les informations cruciales remontent jusqu'au promoteur. Il est en contact avec les patients et s'assure de leur sécurité tout au long de l'essai mais également de l'application de la réglementation en vigueur. Il est également en relation avec les fabricants et ses tâches sont multiples. Le métier d'attaché de recherche clinique a vu le jour lors de la sortie de la loi Huriet Sérusclat en 1988, qui a instauré un cadre réglementaire pour garantir la qualité de l'étude et la protection du patient.

L'attaché de recherche clinique effectue régulièrement des visites au centre d'investigation dans une optique de suivi de l'avancement et du bon déroulement de l'essai clinique.

### **Le patient**

Le patient est la personne qui décide de se prêter à la participation à l'essai clinique, cela à l'aide de son consentement « **libre, éclairé exprès, daté et signé** » (11). Ce consentement atteste de la capacité du patient à accéder à l'essai clinique en tenant compte des risques et des conséquences qui peuvent y être associés.

Lorsque l'essai porte sur des volontaires sains, le sujet sera indemnisé car le bénéfice thérapeutique du médicament ne sera pas mis en évidence. S'il s'agit de patients malades, ceux-ci ne seront pas indemnisés car ils se sont portés volontaires et sont considérés comme bénéficiant d'un traitement innovant et des progrès scientifiques les plus récents.

La personne se prêtant à la recherche doit être affiliée à un régime de sécurité sociale ou en bénéficiant ; elle doit également effectuer un examen médical au préalable.

## **Le comité de protection des personnes (CPP)**

Ce comité est chargé de donner son avis concernant la validité des RIPH et est **agrée** par le ministère de la santé *pour une durée de 6 ans*. Il en existe un dans chaque région et l'émission d'un **avis « favorable »** de ce comité est indispensable pour pouvoir débiter un essai.

Il juge la qualité et la pertinence du projet de recherche mais aussi la méthodologie qui compte être utilisée durant la recherche. Son but est de garantir la protection des sujets participants à l'étude (12).

## **L'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**

Les missions principales de l'ANSM sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché (13). L'ANSM doit obligatoirement donner son **autorisation** dans le cadre de la mise en place d'une étude clinique, sans quoi celle-ci ne pourra pas avoir lieu.

## **Cadre réglementaire de la recherche clinique en Europe**

En **2001**, l'Union Européenne a mis en place une législation avec la **directive 2001/20/CE** qui encadre la recherche clinique en s'inspirant de la loi française de 1988, la loi « Huriet-Sérusclat » relative à la protection des personnes dans la recherche expérimentale. L'objectif de cette législation est de préserver les droits des participants aux essais cliniques, ceux sur lesquels sont testées les molécules d'intérêt dans le cadre d'une recherche biomédicale (14), d'assurer leur sécurité et garantir la fiabilité des données recueillies lors des études cliniques.

**John DALLI**, **commissaire européen en charge de la santé et de la politique des consommateurs**, a pour la première fois émis des pistes sur les possibles évolutions de cette directive européenne le 7 mars 2012. Ce dernier souhaitait que la **directive 2001/20/CE** soit remplacée par un règlement européen dans une optique d'harmonisation de la mise en place des essais cliniques en Europe (15).

Le **17 juillet 2012**, la Commission européenne a adopté une proposition de règlement qui abroge la directive européenne 2001/20/CE pour une simplification de la réglementation tout en maintenant la sûreté et la sécurité des participants.

Au niveau européen, la réglementation a pris un nouveau tournant depuis la révision de cette directive. Parmi les points les plus importants à prendre en compte concernant la nouvelle procédure d'AEC, on retrouve notamment le fait que lorsqu'un laboratoire ou une structure souhaite entreprendre une étude clinique, elle doit désormais en faire la demande par l'intermédiaire d'un « portail informatique centralisé » qui est géré par la Commission européenne.

Cette **demande** est unique et se fait **en 2 parties**. La **première partie** concerne **l'évaluation scientifique** et éthique du projet par l'EM de référence, tandis que la **seconde partie** porte sur **l'évaluation de l'étude clinique sur le territoire d'un EM** en ce qui concerne les participants, les investigateurs et les installations. Le promoteur est en communication par l'intermédiaire de ce portail informatique avec un « EM rapporteur » qui va décider de l'acceptabilité de l'essai et rédiger la partie I du rapport d'évaluation.

Les autres EM donnent également leur décision concernant la mise en place de l'essai clinique, et il est possible qu'un des EM ne donne pas son autorisation pour la conduite de l'essai sur son territoire. Il y a une obligation de coordination au niveau des EM pour la partie I, mais pas d'obligation en ce qui concerne la partie II.

L'objectif est d'accroître la transparence au niveau des demandes d'autorisation d'essais cliniques pour garantir le respect des bonnes pratiques (16).

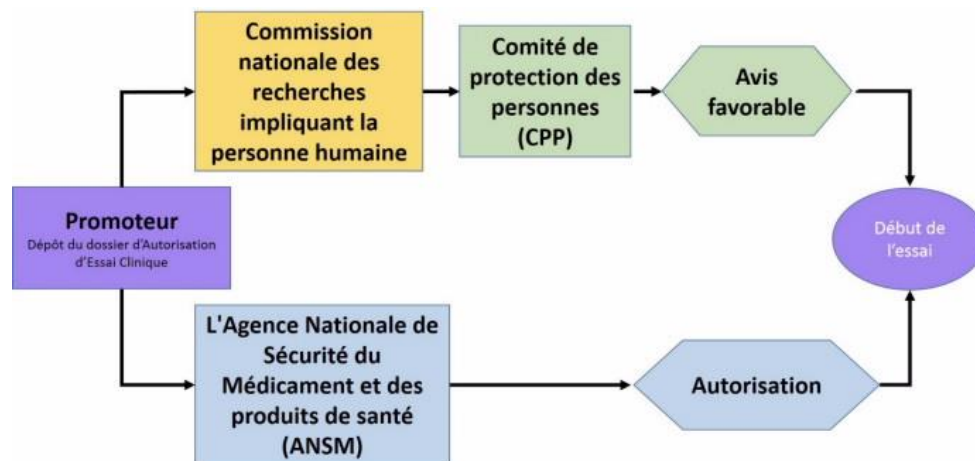
La mise en place d'une **recherche biomédicale interventionnelle** demande une organisation rigoureuse autour du projet et des autorisations spécifiques. Cela passe par la soumission d'une demande d'autorisation d'essai clinique par le promoteur et ensuite par une prise de contact avec les instances réglementaires responsables de la décision finale de conduite de l'essai.

La **commission nationale informatique et liberté (CNIL)**, qui est l'instance en charge du respect des libertés individuelles ou publiques et de la protection de la vie privée, va également jouer un rôle clé dans la partie administrative autour de l'essai. Conformément à la loi en vigueur : « Tout projet de traitement automatisé de données nominatives ayant pour fin la



recherche dans le domaine de la santé doit faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL ». Celle-ci doit donc être consultée lors de la planification d'un essai clinique au même titre que les autres instances réglementaires.

Le **promoteur** doit remettre le protocole de recherche détaillé préalablement rédigé, ainsi que la note d'information accompagnée du consentement éclairé au patient. Il doit ensuite effectuer un dépôt du dossier d'autorisation d'essai clinique comprenant ces documents à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, qui la transmet à un CPP tiré au sort, en vue de l'obtention d'un avis favorable ou non à l'initiation de l'essai clinique. Le dossier doit également être envoyé à l'ANSM en vue de l'obtention cette fois-ci d'une autorisation pour pouvoir débiter l'essai.



*Fig. 2* – Processus d'autorisation d'un essai clinique (9)

Le **nouveau règlement européen EU 536/2014** relatif aux essais cliniques, publié au JO de l'Union Européenne le 27 mai 2014, a été mis en place pour remplacer la **directive 2001/20/CE**. L'un des objectifs premiers de ce nouveau règlement est de permettre une augmentation du nombre d'essais cliniques dans l'UE et l'accélération de la réalisation de ceux-ci.

La **proposition de législation** qui a été examinée au Parlement européen et au Conseil, devait normalement prendre effet en **2016** (17), cependant elle n'est toujours pas entrée en vigueur. Son **entrée en vigueur** est cette fois-ci **prévue pour 2019, voire 2020** et risque d'entraîner des changements importants au niveau de la mise en place des essais cliniques (18).

## 2) À l'échelle mondiale

De nombreux textes réglementaires interviennent dans la recherche biomédicale à l'échelle mondiale et posent les bases de la réglementation internationale des essais cliniques. Ces textes sont fondamentalement appliqués à travers le monde et font généralement suite à des crises majeures ou à des événements qui ont à un moment donné de l'histoire porté atteinte à l'intégrité de l'être humain. La mise en place de ces textes de loi par *l'assemblée générale des nations unies*, qui compte aujourd'hui **193 états membres** (19), a permis une harmonisation des pratiques de recherche, mais aussi et surtout d'imposer un cadre réglementaire et éthique commun à tous les pays en matière d'expérimentation humaine.

Tout d'abord en **1947**, on a vu naître le **code de Nuremberg**, suite au jugement de 20 médecins et de 3 scientifiques impliqués dans les crimes de guerre commis dans le cadre de l'idéologie nazie. Des expériences aberrantes ont été menées sur des prisonniers de guerre dans les camps de concentration et d'extermination durant la seconde guerre mondiale, avec de nombreuses dérives qui ont marqué à tout jamais l'histoire de l'humanité.

Le code de Nuremberg a été mis en place sur demande de *l'assemblée générale des nations unies*. Il s'agit du **premier texte de loi à l'échelle nationale et internationale** qui pose un cadre réglementaire et éthique concernant la recherche pratiquée sur la personne humaine. Il insiste sur une dizaine de points clés à prendre en compte lorsque l'on entreprend de mener une recherche sur des sujets humains pour que celle-ci soit considérée comme « acceptable » (20). Parmi ceux-ci on retrouve la notion de consentement éclairé et la liberté du sujet à mettre un terme à sa participation à l'étude si pour une raison ou une autre il se sent dans l'incapacité de poursuivre.

Ensuite vient la **déclaration universelle des droits de l'homme** en **1948**, qui résulte de la réunion de *l'assemblée générale des nations unies* à Paris. Celle-ci énonce les droits fondamentaux de chaque individu et l'obligation par la loi de les respecter. Il s'agit d'un recueil qui est valable pour tous les hommes et qui atteste de l'application universelle et effective de tous les articles qui s'y trouvent. Je cite : « tant parmi les populations des états membres eux-mêmes que parmi celles des territoires placés sous leur juridiction » (21).

En **1964** apparaît la **déclaration d'Helsinki**, un document politique célèbre à l'initiative de *l'association médicale mondiale*. La première version qui a été adoptée en 1964 apporte les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. On y retrouve la notion de protection de la dignité humaine, de la vie privée des personnes se prêtant à la recherche biomédicale ainsi que leur autonomie. L'accent est mis sur le consentement volontaire des sujets qui est un prérequis essentiel dans le cadre du traitement de données leur incombant et de leur utilisation.

Cette déclaration a fait l'objet de plusieurs modifications depuis cette date et la version officielle qui est actuellement utilisée est celle de *2013*. Toutes les versions précédentes sont considérées comme non applicables (22). La déclaration de l'association médicale mondiale sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques est venue compléter la déclaration d'Helsinki, avec une assemblée générale qui s'est tenue à Taipei en octobre en 2016 (23).

La **déclaration de Manille** adoptée en **1981** est un projet qui a été mené conjointement par l'OMS et l'organisation internationale des sciences médicales (CIOMS). Il comprend des directives qui ont été proposées dans le cadre des RIPH (24). Ces directives viennent compléter le *code de Nuremberg* et la *déclaration d'Helsinki* en matière d'éthique clinique au niveau mondial et forment avec ces derniers les trois textes définissant les règles à suivre dans les essais cliniques.

Le but de cette déclaration est de donner une dimension politique à la déclaration d'Helsinki et de permettre d'éviter les dérives qui peuvent avoir lieu dans certains pays dépourvus de réglementation pour encadrer les essais cliniques ou ayant une réglementation qui n'est pas assez stricte.

En **1993**, l'OMS a mis en place des **lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments**. Les bonnes pratiques cliniques sont un standard de qualité éthique et scientifique international. Dans le champ des BPC, on a vu la mise en place de directives consolidées E6(R2) de façon tripartite par l'Union Européenne, le Japon et les États-Unis dans le cadre d'une conférence internationale sur l'harmonisation (*ICH*). Il s'agit de directives qui ont pour but d'apporter une unification au sein de ces trois états et de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires dans leur juridiction. Le développement de ces directives a été fait en prenant en considération

les BPC de l'UE, du Japon et des États-Unis, mais aussi celles de l'Australie, du Canada, des pays nordiques et de l'organisation mondiale de la santé (25). Elles ont donc été faites de telle sorte qu'elles puissent être appliquées par tous les états membres de l'OMS, pour apporter aux dispositions nationales une norme pouvant s'appliquer à l'échelle mondiale.

Ces directives concernent les essais cliniques qui impliquent la participation de sujets humains. Elles sont au nombre de treize et donnent des indications essentielles sur des points importants comme les conditions préalables à la mise en place d'un essai clinique, ou encore, sur les responsabilités des différents acteurs de la recherche clinique (26).

## II) Les maladies rares

### 1) Définition et classification

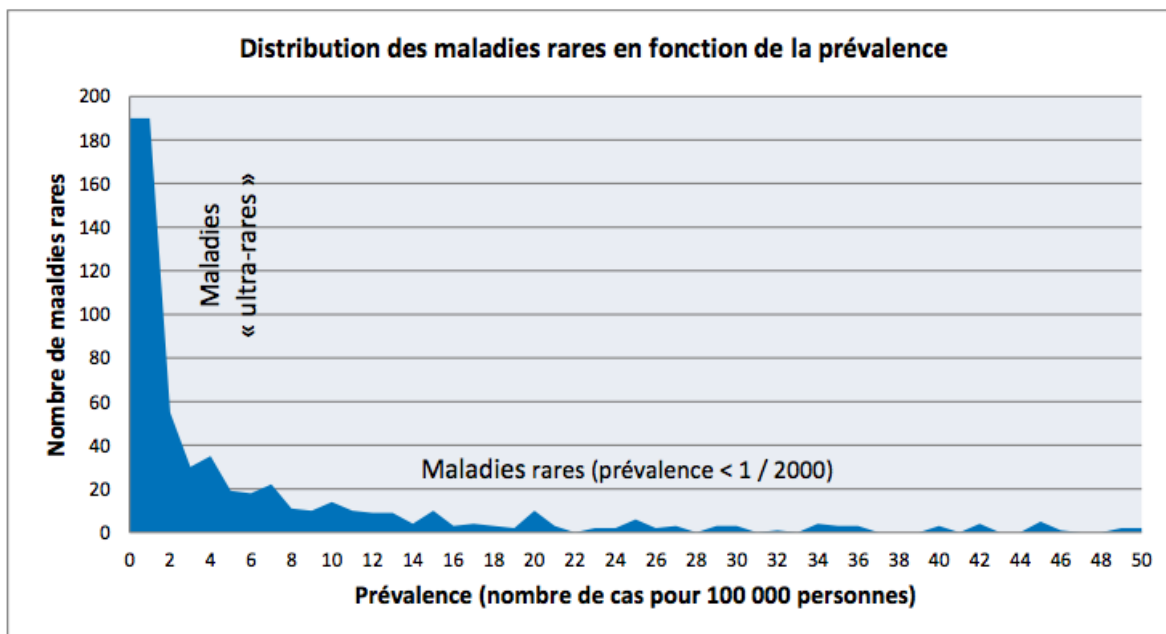
#### Définition

Une *maladie rare* est une maladie qui touche un nombre restreint de personnes au sein d'une population donnée et qui pose des problèmes spécifiques liés à sa rareté (1). Le **seuil de prévalence** admis en Europe est de **1 personne atteinte sur 2000** pour qu'une maladie soit considérée comme étant rare. Environ **25 millions de personnes sont atteintes** de maladies rares en Europe.

En France, le terme « *maladie rare* » est employé lorsque celle-ci affecte moins de 30 000 personnes sur la totalité de la population. Actuellement, on compte 3 à 4 millions de personnes qui en sont atteintes (27). De nouvelles maladies rares sont décrites chaque semaine ; il est donc difficile d'en déduire le nombre exact. On estime qu'il en existe environ 7000.

Il est important de différencier les maladies rares des maladies dites « orphelines ». Une **maladie** est dite **orpheline** lorsqu'elle **ne dispose pas de traitement**. Cependant, la plupart des maladies rares sont orphelines car elles ne possèdent pas de traitement et la plupart des maladies orphelines sont rares, à cause de la réticence des industriels à mettre en place des études cliniques sur ce type de pathologies.

La recherche sur les maladies rares est difficile à développer à cause du **faible nombre de patients touchés** à travers le monde pour chaque maladie rare. Investir dans une étude clinique visant à développer un médicament pour une maladie rare est un **risque que beaucoup d'industriels ne voulaient pas prendre**. L'adoption d'un **règlement spécifiquement élaboré pour le développement de médicaments orphelins** a largement amélioré la situation dans laquelle de nombreux patients se trouvait jusque-là.



**Fig. 3** - Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence (28)

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

### **Origines et caractéristiques**

Environ **80%**, c'est-à-dire la majorité des maladies rares, sont **d'origine génétique**, mais elles ne le sont pas toutes. Certaines d'entre elles peuvent être infectieuses ou auto-immunes ; on retrouve également des cancers rares dans la classification de ces maladies.

Il existe des **variations significatives d'un patient à un autre** et d'une maladie à une autre au niveau de la symptomatologie. Les maladies rares sont des affections compliquées et leur chronicité en font des **pathologies souvent très graves et évolutives**. Plus de la moitié d'entre elles font leur apparition à l'âge adulte, mais les symptômes peuvent être perceptibles dès la naissance et leur développement peut engager le pronostic vital chez les patients qui en sont atteints.

Les maladies rares ne sont pas toujours handicapantes, mais elles peuvent engendrer plusieurs degrés de déficits sensoriels, moteurs et mentaux. À cela s'ajoute le **manque d'informations concernant ces maladies**, tant au niveau des professionnels de la santé que des organismes d'assurance. Les patients font souvent face à un isolement social et à une incompréhension de leur entourage proche, sans compter les problèmes d'autonomie et de professionnalisation causés par leur maladie (29). La rareté des traitements curatifs efficaces reflète bien ce que représentent ces maladies et le fait qu'il s'agit d'un problème de santé publique majeur encore à l'heure actuelle.

### **Classification des maladies rares**

La classification des maladies rares est un enjeu primordial, car l'inclusion au système de santé des patients qui en sont atteints en dépend. En effet, la codification de ces maladies permet d'améliorer leur identification et donc potentiellement une première prise en charge des symptômes associés à la maladie. Les bases de données pour la classification des maladies rares sont nombreuses et librement accessibles sur internet. Certaines de ces bases de données sont moins exhaustives que d'autres et ne se concentrent pas uniquement sur les maladies rares comme peut le faire la base de données *Orphanet*.

Les principales **bases de données** qui sont utilisées actuellement sont : **Orphanet**, **OMIM** et **GeneClinics**.

D'autres bases de données ont été recensées avec un nombre moindre de maladies rares par rapport aux précédentes et qui portent surtout sur **l'exploration de génome d'organisme vivant** tel que **UCSC** et **ENSEMBL**, ou encore le **National Center for Biotechnology Information (NCBI)**, qui est un institut américain spécialisé dans l'information en biologie moléculaire. Le NCBI développe lui aussi des logiciels permettant d'obtenir des données sur des génomes.

La classification internationale des maladies (**CIM**) est une initiative de l'OMS. Elle est basée sur un système de classification par la morbidité. Elle est applicable depuis 1949, année de sa création.

La **CIM** a été revue une dizaine de fois depuis cette date, avec la publication de la **CIM-10** en 1993 et de la **CIM-11** en 2017, en se basant sur Orphanet comme modèle pour son élaboration.

Cette classification comporte environ *500 maladies rares* recensées par un code spécifique, ce qui est un nombre assez faible au vu de celui de ces maladies dans la totalité.

La **SNOMED CT** est la nomenclature systématisée des termes cliniques en médecine ; elle est accessible dans plus de 50 pays et propose un système de codage international et spécifique pour près de 3000 maladies rares. Un accord de collaboration avec l'**IHTSDO** est en cours et aboutira à la production d'un fichier de transcodage entre **Orphanet** et **SNOMED CT** (30).

### **Orphanet**

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

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

Les informations retrouvées sur le site internet **Orphanet** sont actualisées régulièrement pour permettre aux professionnels de la santé d'obtenir des informations à jour concernant les maladies rares et leurs spécificités. Orphanet met à dispositions un inventaire des maladies rares, ainsi qu'une classification exhaustive de celles-ci avec les gènes associés à chacune des maladies.

On y retrouve également d'autres informations utiles telles que :

- Un inventaire des **médicaments orphelins** ;
- Un répertoire des **associations** et des **services aux patients** ;
- Un répertoire des **professionnels de la santé** et des **institutions dédiées** ainsi qu'un répertoire des **centres experts sur les maladies rares** ;
- Un répertoire des **laboratoires médicaux fournissant des tests diagnostiques** pour le dépistage des maladies rares ;



- Un répertoire des **projets de recherche en cours**, des **essais cliniques achevés ou en cours** de réalisation, des **registres** et des **biobanques** ;
- Une collection de rapports thématiques : les cahiers d'Orphanet.

Orphanet est donc une plateforme très complète si l'on souhaite obtenir des informations pertinentes concernant les maladies rares et les acteurs impliqués dans la recherche sur ces pathologies.

### **OMIM**

La Online Mendelian Inheritance in Man est un portail d'information spécialisé dans le domaine des maladies génétiques de transmission mendélienne chez l'homme. Il a été mis en place pour faciliter la recherche en génétique, l'étude des maladies génétiques et les pratiques cliniques dans ce domaine.

Ce système est accessible au *Centre National de l'Information en Biotechnologie (NCBI)* et permet d'avoir accès à différents phénotypes déterminés par une entrée OMIM, mais aussi à des références scientifiques, des séquences d'ADN et de nombreuses autres informations en génétique. Sur ce portail, les maladies génétiques orphelines sont identifiées comme celles qui ont une base moléculaire encore inconnue, des gènes non identifiés.

### **GeneClinics**

Il s'agit également d'un site web qui donne accès à des informations en génétique médicale. *GeneClinics* est un site qui a été mis au point pour aider les professionnels de la santé en leur fournissant des informations effectives sur différentes maladies.

Ces informations passent par l'intermédiaire de *GeneReviews*. Ce sont des publications en ligne de revues d'experts sur une maladie. Le site web est accessible librement pour tous ceux qui souhaitent obtenir des informations ou des précisions concernant les maladies qui se trouvent sur le site.

## 2) Maladies rares : les préoccupations

- **L'errance diagnostique**

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

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

Il y a **5 maladies rares** qui sont obligatoirement dépistées dans le cadre du programme national de dépistage néonatal : *la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale, la drépanocytose et la mucoviscidose*. Ces maladies sont dépistées dès la naissance car lorsque l'enfant grandit, celles-ci peuvent évoluer et avoir des conséquences graves pour leur développement si elles ne sont pas traitées dès la naissance (31).

En dehors de ces maladies qui sont dépistées très tôt, le diagnostic des maladies rares reste un problème majeur. En général, le **diagnostic** d'une maladie rare se confirme lorsque les symptômes commencent à apparaître ou **après une longue période de recherche pouvant durer des années et engendrer des coûts assez conséquents**. Certaines maladies ont des symptômes ressemblant à d'autres et les patients n'ont pas forcément les moyens de bénéficier des nouvelles avancées dans les méthodes de diagnostic, ni d'accéder à des traitements sécurisés et innovants (32).

Les **nouveaux enjeux sur le territoire français** sont de maintenir un processus de dépistage exhaustif, de modifier les techniques de dépistage actuelles en **essayant d'introduire de nouvelles maladies à rechercher lors du DNN**.

La France a longtemps été en avance mondialement pour le dépistage des maladies rares pédiatriques mais aujourd'hui, elle affiche un **retard conséquent** dans ce domaine en comparaison aux Etats-Unis et à **plusieurs autres pays européens qui dépistent un nombre important de pathologies dès la naissance chez l'enfant**.

L'une des principales questions qui se posent est de savoir pourquoi la France n'a toujours pas ajouté à son panel le dépistage d'autres maladies rares, comme l'ont fait d'autres pays d'Europe et à travers le monde. Depuis l'ajout de la **mucoviscidose** en **2002** dans les pathologies à dépister à la naissance, le nombre de maladies dépistées en France n'a pas évolué.

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

**Tableau 1.** - Nombre de pathologies dépistées à la naissance en Europe (33)

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

rare dépistée à la naissance, tandis que dans d'autres pays d'Europe comme l'Autriche ou encore la Hongrie et le Portugal, un nombre important de maladies rares font partie des procédures de dépistage néonatal. Aux États-Unis il y a également un grand nombre de maladies rares dépistées à la naissance avec un total de 54 maladies (29 pathologies rares et 25 MHM). La HAS a recommandé en 2011 l'ajout du **dépistage du déficit en MCAD** à la naissance lorsqu'elle a été sollicitée pour donner un avis sur l'extension du dépistage néonatal. Le déficit en MCAD est une *maladie métabolique* qui est très souvent mortelle à cause du développement de crises métaboliques chez 3/4 des enfants atteints entraînant un décès dans 20% des cas et des problèmes neurologiques dans 10% des cas.

Le taux de mortalité dû à ce déficit serait diminué de 75% et donc 4 fois moindre pour les enfants qui en sont atteints si on effectuait un dépistage néonatal systématique de cette pathologie à la naissance (34). Le fait d'inclure le dépistage du déficit en MCAD aux 5 maladies déjà dépistées en France ouvre les portes au dépistage d'un grand nombre d'autres pathologies héréditaires liées au métabolisme car ce dépistage nécessite l'utilisation de la MS/MS.

Depuis l'arrêté du **23 avril 2012** du ministère du travail, de l'emploi et de la santé, il y a eu l'**ajout du dépistage de la surdité permanente néonatale (SPN) aux 5 maladies qui sont déjà dépistées à la naissance**, à la suite des recommandations de la HAS en 2007. Ce test est **mis en place depuis 2014** de façon progressive région par région (35), mais il s'agit d'ores et déjà d'une évolution pour la France en matière de diagnostic précoce des maladies rares .

Le dépistage néonatal des *maladies héréditaires du métabolisme (MHM)* peut se faire par **spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)**, c'est-à-dire en séparant et en identifiant des molécules en fonction de leur masse. Il s'agit d'une analyse rapide (elle dure moins de 3 minutes) qui, dans le cadre du dépistage des MHM avec une réalisation du profil des acylcarnitines et des acides aminés, permettrait de **diagnostiquer entre 40 et 50 MHM**.

Il serait possible de dépister **30 pathologies par MS/MS en multiplex** (dépistage multiple) dès la naissance, ce qui accélérerait considérablement la prise en charge du malade dans le cas où il serait atteint d'une de ces maladies (*tableau 2*).

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

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

**Tableau 2.** - Liste par catégorie de 30 MHM dépistables par MS/MS en multiplex (35)

Le diagnostic des maladies rares reste donc un des principaux problèmes au niveau de la prise en charge des patients, les délais d'obtention d'un diagnostic effectif varient d'une pathologie à une autre mais reste le résultat d'une très longue période de recherche qui à long terme devient coûteuse financièrement pour les malades. Les pathologies diagnostiquées à la naissance sont très peu nombreuses dans le cadre du dépistage néonatal systématique chez les sujets à risque en France et dans plusieurs autres pays européens.

▪ **Problèmes de financement de la recherche**

Les difficultés rencontrées au niveau du financement de la recherche sur les maladies rares sont toujours très présentes aujourd'hui et les origines de ces problèmes sont diverses et multiples.

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

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

- Le **ministère de la santé** : il finance le **PHRC** et organise un appel à projets par an.

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

La plus grosse part du montant investi par l'AFM-Téléthon est destiné aux outils tels que **Généthon** et plusieurs autres outils qui permettent d'obtenir les infrastructures nécessaires au lancement d'un projet de recherche.

Les **acteurs secondaires** sont :

- Les **structures humanitaires** : elles organisent des manifestations au profit de la mise en place d'opérations humanitaires dans le domaine de la santé.
- Les **donateurs privés** qui font des dons pour la recherche via des associations.
- Les fondations : très nombreuses et souvent axées sur une pathologie ou un domaine en particulier.

***Le premier plan national maladies rares 2005-2008*** a été mis en place avec la création de centres de référence maladies rares (CRMR) répartis sur le territoire. Ces centres de référence sont chacun destinés à **faciliter le diagnostic pour un groupe de maladies donné**. Il existe à l'heure actuelle plus de 350 centres de référence pour le diagnostic et la prise en charge des maladies rares.

***Le second plan national maladies rares 2011-2016*** a entraîné la création de 23 filières de santé maladies rares (36), chacune également axée sur un groupe de pathologies rares.

Les centres de références qui ont été créés lors de la sortie du 1<sup>er</sup> PNMR se trouvent dans des établissements de santé et perçoivent un financement pour la recherche sur les maladies rares. Les professionnels de la santé se plaignent du fait que l'affectation des budgets destinés à la recherche sur les maladies rares ne soit pas suffisamment transparente et que la direction de certains hôpitaux prélève sur les budgets dédiés aux maladies rares (le problème étant que ces

budgets sont utilisés à d'autres fins que le financement de la recherche par les hôpitaux qui abritent les centres de référence sur le territoire) (37).

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

*« Près de 120 millions d'euros ont été reconduits pour les centres de référence. Le maintien de ces crédits atteste du soutien du ministère chargé de la santé pour que perdurent leurs missions indispensables de coordination et de recours, d'expertise et d'information. Des efforts ont été engagés pour rendre ce financement plus lisible.*

*La répartition des crédits entre les établissements hospitaliers concernés a aussi évolué du fait de la révision de la cartographie des centres de référence en juillet 2017. Le nouveau dispositif financier se met en place progressivement : après la période de transition, un dialogue de gestion devra être mené au sein de chaque établissement hospitalier pour permettre le fonctionnement optimal des centres de référence. Le ministère chargé de la santé a appelé les directions d'établissement à appliquer des taux raisonnables pour les frais de gestion aux centres de référence pour garantir leur bon fonctionnement et le respect de la destination des crédits dédiés à ces centres.*

*Car, comme dans toute organisation, les frais de gestion doivent contribuer à couvrir uniquement les frais d'exploitation. Par ailleurs, les déclarations d'activité de chaque établissement vont être exploitées. Les règles de répartition financière favoriseront ainsi une révision annuelle des dotations en fonction des actions réalisées dans le cadre de ces missions. » (38)*

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

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

- **Manque d'informations disponibles sur les maladies rares**

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

Le site web **Orphanet** fut une démarche préconisée par *Annie Wolf* en 1996 et a entraîné sa **création en 1997** (39). L'objectif était de créer un site internet à destination des professionnels de la santé mais qui serait ouvert aux utilisateurs également. Ce site était destiné à devenir une référence en matière d'informations médicales et de recommandations sur les maladies rares, ce qui est effectivement le cas aujourd'hui.

En **2006**, l'Europe a mis en place le **programme E-Rare**. Il s'agit d'un programme de mise en commun des données et de recherche sur les maladies rares. **E-Rare** est une initiative regroupant 25 organisations issues de 17 pays européens et non-européens. Le but de ce programme est de « favoriser l'échange d'informations et créer un programme transnational de recherche sur les maladies rares ».

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

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

Le développement et la diffusion des médicaments orphelins reste un problème dans la prise en charge des maladies rares à cause du manque de moyens et de motivation des industriels pour le développement de ce type de thérapies.

Selon le nouveau PNMR de 2018, **75% des malades atteints de maladies rares sont des enfants**, ce qui pose d'ores et déjà un problème au niveau du développement de médicaments avec la création de formes pharmaceutiques adaptées aux enfants en particulier et de médicaments de qualité.

La **corrélation** entre les **maladies rares** et les **maladies du nouveau-né ou des enfants en général** est donc inévitable lorsque l'on observe ce pourcentage.



Il existe un **lien très étroit** entre ces deux catégories et les difficultés persistent dans la mise en place d'études cliniques chez l'enfant. Les laboratoires de recherche sont réticents à entreprendre le développement de médicaments orphelins, par peur d'avoir un mauvais retour sur investissement à cause de la rareté des pathologies.

À cela s'ajoute **l'utilisation hors AMM de médicaments destinés à l'adulte** au sein de la population pédiatrique. En France, de nombreux professionnels de la santé sont contraints de prescrire des médicaments hors AMM à des enfants faisant partie des différentes sous-population dans la population pédiatrique, allant du nouveau-né à l'adolescent.

Cela s'explique par le **manque de spécialités destinées à cette population** et le fait que dans certains cas, s'il n'y avait pas d'utilisation hors AMM, il n'y aurait aucun traitement pour prendre en charge les petits enfants.

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

**Tableau 3.** – Utilisation hors-AMM dans la population pédiatrique en France (40)

En France, les prescriptions hors AMM en ville concernent essentiellement les nouveau-nés avec **70% de médicaments prescrits hors AMM pour cette tranche d'âge**, un pourcentage qui prévaut largement sur les utilisations hors AMM dans d'autres sous-groupes de la population pédiatrique.

L'Europe, les États-Unis et le Japon ont mis en place des **mesures incitatives** pour les structures de recherche, avec pour objectif de multiplier le nombre d'essais cliniques sur les maladies rares et améliorer l'accès à l'innovation pour toutes les tranches d'âge de la population en général, enfants et adultes confondus.

La plupart des **pays du sud** rencontrent également des difficultés pour développer des thérapies sur place qui rempliraient tous les critères de **qualité**, de **sécurité** et **d'efficacité** requis pour qu'un médicament puisse être approuvé et utilisé sur l'humain. Cela peut s'expliquer par le **manque de moyens financiers, de matériel ou de structures adaptées** à la mise en place d'études cliniques. Ils ont également des difficultés à se procurer des spécialités préexistantes à cause du **coût des médicaments** nécessaires au traitement de certaines maladies spécifiques aux pays pauvres.

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

### III) Médicaments orphelins et mise en place d'essais cliniques

#### 1) Règlementation des médicaments orphelins en Europe

##### *a) Définition*

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

Aujourd'hui, le statut de médicament orphelin est accordé par la **Commission européenne** avec le **Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP)** qui est chargé de faire une évaluation scientifique des demandes de désignation au statut orphelin (41). Les médicaments orphelins sont règlementés au niveau européen par des textes de loi, dont **le règlement 141/2000** est le texte fondateur.

Le qualificatif « orphelins » provient de la réticence de l'industrie pharmaceutique à développer et commercialiser des médicaments consacrés au traitement d'un faible nombre de patients.

##### *b) Les plans nationaux pour les maladies rares*

##### **En France :**

La France est le premier pays européen à avoir élaboré et mis en place un plan national pour les maladies rares avec la parution du **1<sup>er</sup> Plan National Maladies Rares (2005-2008)**.

Il s'agissait d'une initiative de santé publique majeure et ayant comme but précis d'améliorer la prise en charge des malades. Sa réalisation a nécessité la somme de **46 255 000 euros**. Les équipes françaises dont les projets ont été retenus à la suite du premier appel d'offres transnational à l'initiative de E-rare et financé par la CE ont reçu un soutien de 2 500 000 d'Euros de l'ANR, ce qui nous amène à un total de **48 755 000 d'euros** utilisés dans le financement du 1<sup>er</sup> plan national maladies rares.

*En 1995*, la ministre *Simone Veil* avait créé la mission des médicaments orphelins, puis en 2003, le ministre Jean-François Mattei a annoncé dans le cadre de la loi de santé publique, la création du 1<sup>er</sup> PNMR (42).

Ce premier plan a permis d'évoluer sur plusieurs aspects dans l'identification et le traitement des maladies rares. On remarque notamment la mobilisation des acteurs de santé spécialisés dans les maladies rares pour permettre la mise en évidence des centres de référence et la mise à disposition des médicaments orphelins disponibles pour les patients.

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

- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares ;
- Reconnaître la spécificité des maladies rares ;
- Développer l'information pour les malades, les professionnels de la santé et le grand public concernant les maladies rares ;
- Former les professionnels à mieux les identifier ;
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ;
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades ;
- Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins ;
- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades ;
- Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements ;
- Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Ce plan a aussi été le point de départ de la **création de 131 centres de références maladies rares (CRMR)** réparties sur l'ensemble du territoire.

**2011** a vu la parution du **2<sup>ème</sup> Plan national Maladies Rares (2011-2014)** qui s'inscrit dans la continuité du 1<sup>er</sup> PNMR avec cette fois-ci une articulation autour de 3 axes principaux. Le budget alloué pour ce 2<sup>ème</sup> plan sur la période 2011-2014 était de **186 millions d'euros** (43). L'ambition de ce 2<sup>ème</sup> PNMR est de renforcer et améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares et amplifier les coopérations européennes et internationales.

Les différents axes qui constituent ce 2<sup>ème</sup> plan sont pour la plupart issus des recommandations de l'évaluation faite par le Haut Conseil de Santé Publique (**HCSP**), avec la participation des associations de patients et d'autres acteurs spécialisés dans la recherche sur les maladies rares. En janvier 2015, le ministère chargé de la santé a annoncé la prolongation du 2<sup>ème</sup> PNMR jusqu'en 2016. Par conséquent, le PNMR (2011-2014) est devenu le PNMR (2011-2016).

L'extension de ce plan a servi à poursuivre les objectifs énoncés dans celui-ci avec quelques nouveautés. On retrouve notamment le renouvellement de la labellisation des CRMR et des CCMR et une augmentation du pouvoir des filières de santé maladies rares. Les missions des différents centres de référence et de compétences des maladies rares ont été redéfinies dans ce plan.

**L'Axe A** portant sur **l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients** se subdivise en plusieurs sous-parties tout comme les deux autres axes. Les 8 mesures qui forment ce premier axe laissent place à des pistes d'amélioration sous forme d'actions pour atteindre les objectifs fixés dans le 2<sup>ème</sup> PNMR :

- **A-1** : Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare ;
- **A-2** : Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares ;
- **A-3** : Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins ;
- **A-4** : Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare ;
- **A-5** : Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement ;
- **A-6** : Améliorer les pratiques des professionnels de la santé ;
- **A-7** : Rendre accessible l'information et la diffuser ;
- **A-8** : Orphanet : outil pour l'information et la recherche.

**L'axe B** porte sur **le développement de la recherche clinique sur les maladies rares** et comprend 4 mesures :

- **B-1** : Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés ;
- **B-2** : Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies

rare et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche des maladies rares ;

- **B-3** : Promouvoir le développement des essais thérapeutiques ;
- **B-4** : Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.

**L'axe C** qui clôture ce 2<sup>ème</sup> PNMR et qui porte quant à lui sur l'amplification des coopérations européennes et internationales, avec 3 mesures :

- **C-1** : Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence ;
- **C-2** : Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests ;
- **C-3** : Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales.

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

**Le 3<sup>ème</sup> Plan National Maladie Rares (2018-2022)** a été lancé en France le 4 juillet 2018 lors des 2<sup>èmes</sup> rencontres des maladies rares à l'initiative de la ministre des solidarités et de la santé **Agnès Buzyn**, codirigé par son époux **Yves Levy** et le ministre de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation, **Frédérique Vidal**. Il était attendu depuis trois ans et vient s'inscrire dans la continuité du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> PNMR en consolidant les acquis de ces derniers.

Le 3<sup>ème</sup> PNMR a été mis en œuvre pour la **période 2018-2022** et est surtout axé sur le partage des connaissances sur les maladies rares, le dépistage précoce et un accès facilité aux traitements disponibles sur le marché (44).

Il est décliné en 11 axes :

- **Axe 1** : Réduire l'errance et l'impasse diagnostique ;
- **Axe 2** : Faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénatals et préimplantatoires pour permettre des diagnostics plus précoces ;
- **Axe 3** : Partager les données pour favoriser le diagnostic et le développement de nouveaux traitements ;
- **Axe 4** : Promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares ;

- **Axe 5** : Impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares ;
- **Axe 6** : Favoriser l'émergence et l'accès à l'innovation ;
- **Axe 7** : Améliorer le parcours de soins ;
- **Axe 8** : Faciliter l'inclusion des personnes atteintes de maladies rares et de leurs aidants ;
- **Axe 9** : Former les professionnels de la santé à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares ;
- **Axe 10** : Renforcer le rôle des FSMR dans les enjeux du soin et de la recherche ;
- **Axe 11** : Préciser le positionnement et les missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares (44).

Le **budget de lancement** du 3<sup>ème</sup> PNMR est de plus de **777 millions d'euros** pour la **période 2018-2022**, un budget presque 4 fois supérieur à celui qui a été décidé pour le 2<sup>ème</sup> PNMR et qui permettra de mener à bien et durablement toutes les actions associées à cette nouvelle initiative.

### **Au Luxembourg :**

Le Luxembourg a développé son plan pour les maladies rares en se basant sur les préconisations du programme gouvernemental 2013 et sur les directives du conseil de l'UE qui a eu lieu en 2009. Le plan national Maladies Rares 2018-2022 mis en place par le Luxembourg partage plusieurs similarités avec le 3<sup>ème</sup> PNMR (2018-2022) qui a été lancé en France le 4 juillet 2018. L'objectif de ce plan est de permettre aux patients atteints de maladies rares de bénéficier d'un diagnostic précoce de leur maladie, une notion qui rejoint une de celles qui ont été évoquées précédemment dans le cadre des PNMR français. On y retrouve également une notion d'adaptation de la prise en charge par les organismes payeurs et d'amélioration de la qualité de vie des patients pour qu'ils puissent mener une vie plus ou moins normale selon leur pathologie.

Il a été développé autour de **5 axes stratégiques** :

- Un axe général, qui vise à réaliser les objectifs d'encadrement du malade dans sa globalité et de sensibilisation aux maladies rares ;
- L'axe A : Amélioration du système de soins et de prise en charge des maladies rares ;
- L'axe B : Faciliter l'accès à l'information sur les maladies rares à travers la création d'une plateforme nationale ;

- L'axe C : Mieux connaître la spécificité des maladies rares et en promouvoir la recherche ;
- L'axe D : Répondre aux besoins d'accompagnement psycho-social des patients et de leur entourage.

La gestion de ce plan national au Luxembourg se fait par le **Comité National Maladies Rares** qui a été établi au **ministère de la santé** par un règlement de Gouvernement en conseil signé le 16 mars 2018 (45).

### **En Belgique :**

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

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

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

Le plan belge pour les maladies rares est un document qui met en évidence 4 domaines réunissant un total de 20 actions principales. Les objectifs qui y sont développés sont en relation étroite avec les points retrouvés dans d'autres plans maladies rares au niveau européen.

Le contenu succinct du plan est le suivant :

#### **- Domaine 1 : Diagnostic et information au patient**

Il Regroupe les 6 premières actions du plan et se concentre sur le remboursement des tests nécessaires au diagnostic et au suivi des patients, le conseil génétique et la communication centrés sur le patient.

On y retrouve également l'**Europlan 2011-2015** (ou **European Project for Rare Diseases National Plans Development**), un projet de 3 ans cofinancé par la CE et les EM depuis 2009.



L'objectif de l'Europlan est de mettre en avant les différents plans nationaux de lutte contre les maladies rares et d'apporter une aide pour permettre leur aboutissement.

- **Domaine 2 : Optimisation des soins**

Il introduit les 9 actions suivantes (action 7 → action 15) et se concentre sur l'optimisation des soins en passant par le renforcement des centres de référence, la création de centres d'expertise pour l'hémophilie et l'utilisation de dossiers de patients informatisés pour permettre une communication rapide des besoins médicaux.

- **Domaine 3 : Connaissances et information**

Ce domaine regroupe 4 actions (action 16 → action 19) et a pour but principal de permettre le développement des connaissances des professionnels de la santé et du grand public en matière de maladies rares, en passant par des sources d'informations exhaustives tel que le registre central des maladies rares et la base de données **Orphanet**.

Une collaboration avec Orphanet devait être mise en place pour permettre la codification des maladies rares et par conséquent d'augmenter la visibilité des patients atteints de ces maladies. On y retrouve également des pistes pour la formation des prestataires de soins en vue d'améliorer le diagnostic en réduisant les délais, ainsi que la prise en charge au sein de structures spécialisées pour les maladies rares.

**Domaine 4 : Gouvernance et durabilité**

Le dernier domaine forme la dernière action de ce plan, c'est à dire l'action 20 qui porte sur l'évaluation et le monitoring du plan (46).

D'autres plans nationaux pour les maladies rares ont été mis en place dans certains pays européens, tel que le Portugal, avec l'adoption de son premier plan national pour les maladies rares approuvé par la ministre de la santé portugaise le 12 novembre 2008 (43). Les objectifs de ces plans rejoignent ceux énoncés dans les principaux PNMR développés ci-dessus.

### c) Réglementation européenne des médicaments orphelins

Les maladies rares représentent une partie conséquente sur l'ensemble des pathologies existant actuellement et posent continuellement un problème de santé publique. De nouvelles maladies entrant dans cette catégorie sont régulièrement découvertes et certaines données deviennent alarmantes.

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

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

**Tableau 4.** - Les maladies rares en quelques chiffres

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

Ce règlement d'application pose des conditions pour l'application de l'article 3 du règlement (CE) n°141/2000, qui permet l'application de l'article 8 de ce même règlement. L'objectif de ce règlement est de faciliter l'interprétation du règlement (CE) n°141/2000 (47).

Le **règlement (CE) n°141/2000** met en avant **11 considérations à prendre en compte dans l'application des 10 articles qui le constituent**. Les préoccupations principales qui en ressortent concernant les médicaments orphelins sont les suivantes :

1. La notion de « médicaments orphelins » et la réticence des industriels à investir pour leur développement, par peur que les coûts ne soient pas amortis par les ventes.
2. L'importance d'inciter l'industrie pharmaceutique à faire des recherches, développer et commercialiser ces médicaments pour permettre aux patients souffrant de maladies rares de bénéficier de la même qualité de soin que les autres.
3. Le manque de mesures au niveau de l'UE et la nécessité de mettre en place une action pour des mesures communautaires entre les EM, dans le but de faciliter les échanges intracommunautaires et stimuler le développement des médicaments orphelins.
4. L'intérêt d'une procédure communautaire de désignation de certains médicaments potentiels comme étant des médicaments orphelins.
5. La mise en place de critères « objectifs » de désignation des médicaments au statut orphelin en se basant sur un seuil de prévalence (5 cas sur 10000). Ce seuil pouvant être dépassé si la pathologie est à caractère grave, invalidante et chronique.
6. La création d'un comité d'experts ayant été nommés par les EM et composé de représentants des associations de patients et de 3 autres personnes désignées par la CE sur recommandation de l'agence européenne.
7. L'accès pour les patients à des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont équivalentes à celles des médicaments utilisés pour soigner les autres types d'affections. De ce fait, il y a l'introduction du fait que les promoteurs de médicaments orphelins doivent obtenir une autorisation communautaire et une exonération partielle ou totale de la redevance due à l'agence. Les pertes engendrées par la recherche sont potentiellement dédommagées à l'aide du budget communautaire.

8. La mise en place d'une exclusivité commerciale plus étendue à l'échelle communautaire pour éviter de contrecarrer la directive 65/65/CEE relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives sur les médicaments. Un problème de distorsion de la concurrence et de trouble du marché public peut également intervenir dans le cas où les EM agiraient séparément.
9. La nécessité pour les promoteurs de médicaments orphelins de bénéficier de toutes les mesures d'incitations mises en place à l'échelle communautaire ou par les EM pour permettre la recherche et le développement de médicaments destinés au diagnostic ou au traitement des maladies rares.
10. Une mise en place rapide et efficace des résultats du **5<sup>ème</sup> programme cadre de recherche et développement technologique (1998-2002)** à l'aide de ce règlement.
11. Les maladies étant définies en tant que priorité de santé publique pour une action communautaire, le présent règlement fait droit à l'une des priorités énoncées dans la **décision n° 1295/1999/CE du 29 avril 1999** portant sur le programme d'action communautaire relatif aux maladies rares et à une action dans le domaine de la santé publique (1999-2003).

La suite du règlement **(CE) n°141/2000** est un enchaînement de **dix articles énonçant les bases de la réglementation sur les médicaments orphelins** à l'échelle européenne :

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

Nous allons nous concentrer sur les **articles 3,6,7,8 et 9** qui sont les plus importants à développer dans le but de comprendre de quelles façons les institutions européennes comptent procéder pour motiver et inciter l'industrie pharmaceutique à se pencher sur la question des médicaments orphelins.

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

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

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

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

1. La personne responsable de la mise sur le marché peut demander que l'AMM soit délivrée par la communauté conformément au règlement (CEE) n°2309/93, sans apporter de preuves tel qu'énoncé dans la partie B de l'annexe de ce règlement.

2. La communauté accorde annuellement à l'agence de l'UE une contribution destinée à compenser le non-recouvrement, total ou partiel, des redevances dues à l'application des règles communautaires.
3. L'AMM accordée pour un médicament orphelin n'est valable que pour les indications répondant aux critères de l'article 3. Autrement, il est possible d'introduire une demande d'AMM distincte pour d'autres indications non soumises à ce règlement.

**L'article 8** octroie une *exclusivité commerciale de 10 ans pour les médicaments orphelins*, celle-ci pouvant toutefois être ramenée à 6 ans si les conditions de l'article 3 relatives à la désignation d'un médicament en tant que « médicament orphelin » ne sont plus remplies. Il en est de même si la rentabilité du produit est insuffisante en se basant sur les données disponibles. L'article stipule également qu'un médicament similaire peut se voir accorder une autorisation de mise sur le marché pour la même indication thérapeutique dans l'un des cas suivants :

- Le titulaire de l'AMM du médicament orphelin a donné son consentement au 2<sup>ème</sup> demandeur ;
- Le titulaire de l'AMM du médicament orphelin n'est pas en mesure de fournir le médicament d'intérêt en quantité suffisante ;
- Le 2<sup>ème</sup> demandeur peut établir que le médicament, dans le cas où il est similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

**L'article 9** introduit 3 autres mesures d'incitation pour les industriels :

1. L'autorisation de bénéficier des mesures incitatives prises par la CE et les États membres afin de promouvoir la recherche et surtout des mesures d'aide en faveur des PME telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.
2. La communication des informations précises sur toutes mesures arrêtées par les EM à la CE dans le but de favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins. Les informations communiquées sont mises à jour régulièrement.
3. La publication par la CE d'un inventaire détaillé de toutes les mesures d'incitation mises en place par la communauté et les EM, toujours dans le but de favoriser la recherche et

le développement de médicaments orphelins. Cet inventaire est également régulièrement mis à jour (48).

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

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

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

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

### *La Suisse*

En dehors de certains micro-états tels que Monaco, Andorre et le Lichtenstein par exemple, la Suisse est l'un des seuls pays d'Europe occidentale qui ne fait pas partie de l'UE. La Suisse est membre de l'**Association Européenne de Libre échange (AELE)** mais elle ne fait pas non plus partie de l'**Espace Economique Européen (EEE)**.

Le **règlement (CE) n°141/2000 relatif aux médicaments orphelins ne s'applique donc pas à la Suisse**. Le pays possède sa propre réglementation pour le développement de médicaments à usage humain et vétérinaire. **SWISSMEDIC** est l'autorité en charge de l'évaluation des

produits thérapeutiques et des décisions concernant leur autorisation et leur surveillance. Elle veille à ce que les critères d'efficacité et de qualité des thérapies disponibles sur le marché en Suisse soient respectés pour assurer la protection de la santé humaine et animale.

Le texte de loi qui encadre le développement et la commercialisation de médicaments en Suisse est la **loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux** ou encore **Loi sur les produits thérapeutiques (LPT<sub>h</sub>)** du **15 décembre 2000**. Elle a pour objectif de protéger la santé humaine en garantissant la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité.

L'**Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMed)** du **22 juin 2006** encadre les processus d'autorisation des produits thérapeutiques en Suisse que ce soit concernant les médicaments orphelins, les médicaments destinés à un usage humain en général, les médicaments complémentaires, les phytomédicaments ou encore les médicaments vétérinaires.

Le **chapitre 2** de cette ordonnance porte sur la **reconnaissance du statut de médicament important contre des maladies rares**, avec une 1<sup>ère</sup> section consacrée aux médicaments à usage humain et une 2<sup>nd</sup>e section portant sur les médicaments à usage vétérinaire. Nous allons donc nous intéresser à la 1<sup>ère</sup> section de ce chapitre.

Les conditions requises pour que Swissmedic accorde le statut de « *médicament important contre les maladies rares* » (médicaments orphelins) sont les suivantes :

- Respect des critères énoncés dans l'article 4 de la présente ordonnance, en apportant la preuve que **le médicament est destiné à diagnostiquer, prévenir ou traiter une maladie rare** ;
- Montrer que le critère de prévalence est respecté en fournissant des documents de référence permettant de démontrer que la maladie visée par le médicament ne touche pas plus de **5 personnes sur 10 000** en Suisse lorsque la demande est déposée aux autorités.
- Fournir des détails sur la maladie concernée et prouver que la maladie constitue une menace sérieuse pour la vie du malade ou qu'elle peut entraîner une invalidité chronique pour le malade.



Lorsque le médicament aura obtenu une autorisation de commercialisation en Suisse en tant que médicament orphelin, les décisions concernant l'octroi d'une AMM pour ce médicament dans n'importe quel autre pays doivent être signalées à **Swissmedic**.

Le statut de médicament orphelin peut être retiré à tout moment par **Swissmedic** dans les cas suivants :

- Le titulaire de l'AMM fait une demande de retrait,
- Les critères d'octroi du statut orphelin ne sont plus remplis par le médicament,
- Le demandeur ou titulaire de l'AMM ne peut pas démontrer que les pathologies énoncées dans les indications du médicament ne touchent pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Suisse,
- Le médicament ou le principe actif ayant obtenu un statut de médicament orphelin en Suisse a été évalué différemment dans un autre pays ayant des procédés de contrôle des médicaments similaires à ceux de la Suisse.

Les **mesures incitatives** énoncées dans l'**OASMed** pour le développement de médicaments orphelins en Suisse sont les suivantes :

- **Autorisation simplifiée de mise sur le marché** pour cette catégorie de médicament,
- **Réduction des redevances** aux autorités concernant les demandes d'AMM pour les médicaments orphelins,
- Possibilité **d'obtention d'un support scientifique** en provenance de Swissmedic,
- **Allègement de la documentation scientifique requise** au moment de la demande d'AMM.

La loi Suisse relative aux produits thérapeutiques permet également d'**améliorer les procédures d'approvisionnement en médicaments orphelins** n'ayant pas encore obtenu d'AMM en Suisse. Une autorisation exceptionnelle est accordée pour une durée limitée dans le cas où l'on souhaiterait se procurer des médicaments orphelins n'étant pas commercialisés sur le territoire suisse, à condition que ceux-ci soient **destinés au traitement de maladies mortelles** (y compris les médicaments orphelins), qu'ils **montrent de réels bénéfices thérapeutiques** et qu'il n'existe **pas de médicament équivalent sur le territoire Suisse**.

**Swissmedic** élabore et publie un registre des médicaments ayant obtenu le statut de médicaments orphelins en Suisse. Ce registre contient plusieurs informations concernant les produits (la dénomination du médicament, la maladie rare à traiter, le principe actif, le nom du titulaire de l'AMM, la date d'octroi du statut orphelin pour le médicament etc...).

Dans cette ordonnance il est également spécifié que les médicaments ayant d'ores et déjà **obtenu une autorisation ou ayant été utilisés depuis une très longue période dans un pays de l'UE ou de l'AELE** peuvent bénéficier d'une autorisation simplifiée, à l'exception des vaccins, des produits sanguins, des médicaments contenant des OGM, des médicaments biotechnologiques ou des biothérapies (49).

La **LPT** du **15 décembre 2000** a été révisée avec une inclusion de mesures incitatives pour le développement de médicaments à usage pédiatrique qui ont une importance majeure dans le traitement de maladies rares. L'objectif est d'améliorer le développement et l'approvisionnement de l'ensemble des médicaments destinés au traitement des maladies rares dans toutes les tranches d'âges de la population suisse.

Concernant les médicaments orphelins, environ **70%** de ceux qui sont autorisés par Swissmedic sont **remboursés** en Suisse par l'assurance obligatoire des soins. Pour les médicaments ne figurant pas sur la liste, il y a aussi la possibilité d'obtenir une prise en charge exceptionnelle dans la mesure où ils rempliraient les critères fixés par l'ordonnance sur l'assurance maladie de mars 2011. L'application de cette prise en charge par les assureurs est évaluée par un institut indépendant.

## **2) Règlementation des médicaments orphelins au niveau mondial**

### *a) L'Amérique et le Japon*

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

## Les États-Unis

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

### Orphan Drug Act de 1983 :

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

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

Le statut « orphelin » accordé à ces médicaments donne aux promoteurs l'accès à des mesures incitatives pour faciliter le développement de leurs produits à tous les stades de développement. Ces mesures incitatives comprennent entre autres des crédits d'impôts sur la recherche clinique, une assistance technique à la réalisation du dossier d'enregistrement et une exclusivité commerciale de 7 ans garantie après la date d'obtention de l'AMM.

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

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

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

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

L'amendement de **1992** dit que le demandeur doit être capable de prouver la supériorité clinique de son médicament si celui-ci est identique en apparence à un produit déjà mis sur le marché. Le demandeur doit également démontrer l'efficacité de son médicament en termes de prévention, de diagnostic, ou de traitement de la maladie rare concernée.

Cet amendement énonce également la **possibilité d'une exclusivité commerciale de 7 ans post-AMM** pour les médicaments entrant dans cette catégorie.

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

- Les **éléments administratifs** courants (nom et adresse du promoteur et du fabricant, nom commercial et dénomination commune internationale du médicament etc...),
- Un **descriptif de la maladie**
- L'**autorisation du promoteur de publier des informations sur le médicament**. Celle-ci est donnée à la FDA
- Une **description du médicament**
- L'**estimation des coûts de développement et de diffusion** du produit, ainsi qu'une prévision des ventes.

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

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

### Le Japon

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

Le statut de médicament orphelin est accordé si la maladie pour laquelle la demande est faite est une maladie incurable et si le nombre de patients atteints sur le territoire japonais ne dépasse pas 50 000 personnes. On en arrive donc à un seuil de **4 cas sur 10 000** pour la population japonaise.

Malgré les avantages apportés aux médicaments possédant le statut « orphelin » au Japon, les structures de recherche, les universités et les industries sont moins actives au Japon qu'aux États-Unis.

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

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

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

Les mesures incitatives au Japon sont d'ordre *administratif* et *financier* et permettent d'améliorer les processus de recherche et de développement des médicaments orphelins, y compris la notion de propriété intellectuelle et industrielle. On retrouve également des aides pour faciliter la commercialisation des produits.

Les *mesures administratives* consistent en une **procédure d'autorisation de mise sur le marché accélérée** avec une priorité d'examen pour les demandes concernant les médicaments indiqués dans le traitement de maladies rares. L'**OPRS (Organisation for Pharmaceutical Safety and Research)** procure des conseils aux industriels pour la rédaction des protocoles et des dossiers d'enregistrement.

La **durée de validité** de l'AMM est étendue à **10 ans pour les médicaments orphelins**, contre 4 à 6 ans pour un médicament d'usage classique.

Les *mesures financières* comprennent la mise à disposition de fonds gouvernementaux pour soutenir la recherche sur les maladies rares au Japon, en couvrant une partie des dépenses qu'elle occasionne. Les autorités japonaises ont mis en place le **remboursement de 50% des coûts engagés** pour le développement de médicaments orphelins. Le MHLW accorde une **exonération fiscale de 6%** pour les dépenses de recherche et développement et une **limitation des taxes sur les sociétés de 10%** (51).

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

	<b>Europe</b>	<b>États-Unis</b>	<b>Japon</b>
<i>Texte de lois</i>	Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil (1999) et règlement d'application (CE) n°847/2000.	<b>Orphan Drug Act</b> de 1983	<b>Orphan Drug Act</b> de 1993
<i>Critères d'éligibilité au statut orphelin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments et produits biologiques à usage humain</li> <li>- Prévalence : <b>5/10000</b></li> <li>- Bénéfices insuffisants pour justifier l'investissement</li> <li>- Pathologie entraînant une <b>menace pour la vie</b> ou à caractère <b>chronique</b> (sans diagnostic, ni traitement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments et produits biologiques à usage humain, dispositifs médicaux, produits de diététique ou de régime</li> <li>- Prévalence : <b>7,5/10000</b></li> <li>- Ventes des 7 premières années insuffisantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments et produits biologiques à usage humain</li> <li>- Prévalence : <b>4/10000</b></li> <li>- La maladie doit être <b>incurable</b></li> <li>- Le plan de développement doit être réaliste.</li> </ul>
<i>Procédure de désignation</i>	COMP/EMA (avis), Commission européenne (décision finale)	FDA → OOPD (évaluation et décision)	PMDA (avis), PAFSC (avis), MHLW (décision finale)
<i>Assistance à la rédaction du protocole</i>	<b>Oui</b>	<b>Oui (payante)</b>	<b>Oui</b>
<i>Incitations financières</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Subventions</b> pour la recherche et crédit d'impôt <b>selon le pays concerné</b></li> <li>- Programmes européens et nationaux de subvention pour la R&amp;D</li> <li>- Exonération partielle des redevances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Subventions pour la recherche clinique et préclinique</b></li> <li>- Crédit d'impôt sur la recherche, jusqu'à <b>50%</b> des sommes engagées</li> <li>- Exonération totale des redevances FDA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Subventions pour la recherche clinique et préclinique</b></li> <li>- Réductions fiscales de <b>6%</b></li> <li>- Réduction des frais de soumission du dossier d'AMM</li> <li>- Prix du MO &gt; 10% du prix d'un médicament usuel</li> </ul>
<i>Exclusivité commerciale</i>	<b>10 ans</b> (peut être ramené à 6 ans dans les pays de l'UE)	<b>7 ans</b>	<b>10 ans</b> (contre 4 ou 6 ans pour un médicament usuel)
<i>Procédure accélérée (AMM)</i>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

**Tableau 5.** - Différences réglementaires entre l'Europe, les États-Unis et le Japon

## *b) Les pays en voie de développement (PED)*

Dans les PED, les difficultés sont rencontrées à plusieurs échelles et pas seulement au niveau des politiques de soins. Il y a également des problèmes de formation des professionnels de la santé et de construction d'infrastructures de soins pour prendre en charge les patients.

Les gouvernements actuellement en place commencent à réfléchir à une harmonisation à l'échelle internationale et à des actions communes pour lutter contre la pauvreté et permettre une amélioration de l'accès à des soins et à des thérapies innovantes pour toutes les populations à travers le monde.

Les PED sont souvent confrontés à des infections rares qui s'inscrivent également dans la définition de maladies rares lorsqu'elles peuvent être mortelles pour les personnes qui sont touchées.

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

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

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

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



Les industries pharmaceutiques peuvent cependant trouver un intérêt dans le fait de développer des vaccins qui permettront de traiter ces maladies et de renforcer l'image de l'entreprise d'un point de vue éthique. Le fait de développer le portefeuille de spécialités est également un facteur motivant pour certaines infrastructures.

Concernant les **Neglected Tropical Diseases (NTD's)** ou « **maladies tropicales négligées** », il s'agit d'un large groupe de **maladies transmissibles** qui sévissent dans **149 pays tropicaux et subtropicaux** avec une majorité de personnes atteintes au sein des populations pauvres vivant dans des zones sans système d'assainissement adéquat, en contact étroit avec des vecteurs infectieux et des animaux domestiques ou du bétail. Certaines actions ciblées de santé publique parviennent à contenir les épidémies et la **feuille de route de l'OMS** sur les maladies tropicales négligées prévoit d'**éradiquer au moins deux d'entre elles d'ici 2020**.

La **66<sup>ème</sup> assemblée mondiale de la santé** de mai **2013** a annoncé la mise en place de **plans d'investissements dans les pays touchés** pour aider à améliorer la santé et le bien-être des populations. L'OMS souhaite intensifier les mesures de lutte contre les NTD's avec l'aide des pays membres. Lors de la **69<sup>ème</sup> assemblée mondiale de la santé** en **2016**, l'assemblée a demandé à l'OMS de définir un processus systématique et technique pour l'évaluation et l'inclusion potentielle de maladies supplémentaires parmi les NTD's, par l'intermédiaire du conseil consultatif stratégique et technique sur les maladies tropicales négligées.

La conséquence de cette action a été l'ajout en **2017** de plusieurs autres maladies à la liste des NTD's (la **chromoblastomycose**, la **gale**, des **ectoparasites**, des **morsures de serpent** et d'autres **mycoses profondes**). Les NTD's touchent plus d'un milliard de personnes à travers le monde et **coûtent également plusieurs milliards de dollars aux PED** (52).

Afin de **faire face à l'urgence sanitaire dans les pays pauvres**, des lois commerciales ont été établies en vue de poser un cadre réglementaire dans la lutte contre les infections et les maladies rares. Cette urgence réglementaire dans les pays pauvres a été dévoilée en **1998**, lorsque **39 firmes pharmaceutiques ont intenté un procès au gouvernement sud-africain pour dénoncer l'appropriation de certaines spécialités en les substituant** alors qu'elles étaient encore protégées par un brevet à ce moment-là.

Pour mieux comprendre le contexte de cette affaire, il faut faire une petite rétrospection. L'affaire a débuté en **1994**, avec la signature **des accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle (ADPIC)** qui s'appliquent à la propriété intellectuelle au niveau du commerce mondial. L'objectif de ces accords était d'intégrer les droits de propriété intellectuelle dans le système de l'**OMC**.

En **1997**, l'Afrique du Sud a voté une **loi sur les médicaments qui va à l'encontre de ces accords** et qui donne au ministère de la santé des droits au niveau des importations parallèles de certains médicaments, des licences obligatoires et de la substitution par les génériques. L'industrie pharmaceutique qualifie cette loi de **non-constitutionnelle** car les **ADPIC ne s'appliquent pas à tous les pays** et ceux qui ne se trouvent pas sous sa juridiction développent des médicaments génériques à bas prix en tenant pour responsables les laboratoires pharmaceutiques de l'augmentation des prix de médicaments. C'est le cas de l'Inde par exemple mais aussi du gouvernement d'**Afrique du Sud** qui refuse d'accepter les offres faites par le fonds de solidarité thérapeutique international, ainsi que les propositions de certains laboratoires pour diminuer le prix des médicaments de prévention de la transmission du SIDA et d'autres affections opportunistes sévères.

D'où cette **plainte qui a été déposée par 39 firmes pharmaceutiques**, entraînant l'ouverture d'un procès à Pretoria (Afrique du Sud) le 5 mars 2001, les firmes étant mécontentes de voir leur spécialités copiées et distribuées à moindre coût. Le problème pour ces entreprises pharmaceutiques vient du fait que ces spécialités sont encore sous brevet. Par conséquent, le fait de les reproduire n'est pas rentable pour les firmes pharmaceutiques. Seulement, **les médicaments innovants coûtent très cher dans les pays pauvres et ne sont pas accessibles à toute la population**.

Dans une optique de **santé publique**, le gouvernement sud-africain a voulu faire produire des génériques de spécialités brevetés pour permettre aux populations défavorisées d'avoir accès à l'innovation au même titre que les malades vivant dans les pays développés.

**Le gouvernement sud-africain a obtenu gain de cause** lorsque les compagnies pharmaceutiques concernées ont retiré leur plainte le **19 avril 2001** sans qu'il n'y ait eu de décision prise concernant la loi de 1997 à l'origine de cette plainte. Cette regrettable affaire a permis de mettre en lumière le problème d'accès aux traitements pour les patients atteints de maladies graves en Afrique du sud et dans les autres pays pauvres, notamment pour des

pathologies comme le SIDA, la tuberculose ou encore le paludisme et d'autres maladies aux traitements très onéreux.

L'OMS et l'OMC ont mis en place un **séminaire à Høsbjør** du **8 au 11 avril 2001** (53) pour discuter de « **la tarification et du financement des médicaments essentiels** », l'objectif étant de faciliter l'accès aux médicaments dans les pays pauvres en rendant leurs prix plus abordables.

Les conditions pour y parvenir sont :

- Une tarification différentielle entre les pays pauvres et les pays riches, qui n'affectera pas les mesures d'établissement des prix de référence des spécialités dans les pays riches,
- Le développement de génériques,
- La mise en place d'un financement externe pour la prévention, l'éducation et la prise en charge des malades (51).

En **juin 2001**, le groupe des états d'Afrique a sollicité le conseil des ADPIC de l'OMC pour qu'ils se penchent sur la question de l'accès aux médicaments dans les pays pauvres. Après deux années de négociation, les membres de l'OMC ont décidé d'autoriser leurs pays à modifier leur réglementation pour être en mesure d'importer des médicaments génériques moins chers et fabriqués par le biais de « **licences obligatoires** » (54).

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

### *c) Les pays émergents*

On parle de pays « émergents » pour désigner les pays qui sont en processus de développement et qui ont en partie déjà rattrapé les pays développés tels qu'on les connaît aujourd'hui. L'économiste néerlandais **Antoine Van Agtmael** a été le premier à employer cette expression en 1981 pour désigner ces pays. Parmi les pays émergents, on retrouve les **BRICS** (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) qui, ensemble, représentent près de **50% de la richesse**

*créée* dans le monde et les 2/3 de sa population. À ces pays peuvent également s'ajouter le Mexique, la Turquie, l'Indonésie, le Singapour et bien d'autres pays encore qui sont également des pays à « fort potentiel » économique.

Les **mesures réglementaires** concernant les médicaments orphelins ont surtout été prises au niveau des pays industrialisés, **les pays ayant un niveau de vie faible** voire en dessous du seuil de pauvreté auront **tendance à importer des médicaments** produits par des laboratoires issus de pays développés.

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

### *Le Singapour*

La réglementation des médicaments orphelins au Singapour trouve son origine dans l'adoption de « l'**Organised supply of orphan drugs** », un texte de loi datant **de 1991**. Ce document forme le cadre réglementaire qui définit les médicaments orphelins au Singapour ainsi que la politique d'importation de médicaments sur le territoire.

Les maladies rares ont une définition commune au Singapour et aux pays d'autres continents. Elles sont considérées comme étant des pathologies graves et handicapantes qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients qui en sont atteints. Un médicament est considéré comme étant orphelin lorsqu'il s'agit du seul traitement disponible dans sa classe pour traiter une maladie rare et qu'il n'est pas déjà titulaire d'une AMM au Singapour ou commercialisé sur le territoire. Le médicament doit avoir été validé par les autorités de santé dans le pays dont il est issu ou dans d'autres pays où l'on en fait déjà l'usage pour traiter des pathologies.

Lorsque l'on souhaite importer un médicament orphelin au Singapour, il faut s'assurer de la mise à jour des données suivantes :

- La **quantité de médicament** importée ou stockée
- La **date de réception** ou de stockage
- Le **nom et l'adresse de la personne** à qui le médicament orphelin va être fourni.

Les médicaments orphelins importés sont **stockés et gardés à l'hôpital sous la surveillance d'un professionnel de la santé** ayant été nommé par l'institution concernée. Lorsqu'un professionnel de santé chargé de traiter un malade souhaite se procurer un des médicaments, il doit le faire auprès du gardien de stock de médicaments orphelins (51).

Le système d'importation des médicaments orphelins au Singapour est similaire à la mise en place **d'ATU** (autorisation temporaire d'utilisation) pour un patient ou une cohorte nécessitant un traitement qui n'a pas encore obtenu d'AMM. L'ATU est la mise à disposition exceptionnelle **9 à 12 mois avant l'obtention d'une AMM** et à titre exceptionnel d'une thérapie à l'étude, pour des raisons de besoins thérapeutiques non couverts pour le malade.

Les **ATU** sont octroyées à titre exceptionnel selon les **critères** suivants :

- Utilisation dans le cadre d'une maladie grave ou d'une maladie rare,
- Aucune alternative thérapeutique appropriée n'est possible en France,
- La prise en charge du patient avec le traitement en question ne peut être reportée,
- Allégations d'efficacité et de sécurité du médicament,
- L'ATU est accordée pour une durée déterminée.

La procédure est contrôlée par l'ANSM et il s'agit d'une procédure exceptionnelle qui implique une demande par un **médecin hospitalier** pour un patient donné (**ATU nominative**) ou une demande par un laboratoire pour un groupe de patients (**ATU de cohorte**).

L'ATU et l'importation de médicaments interviennent lorsque le demandeur d'ATU ou le pays importateur sont dans l'incapacité de produire ou de fournir le médicament nécessaire par leur propre moyen (55).

Le Singapour propose **plus de 25 tests de métabolisme** pour les nouveaux-nés dans le cadre du programme national de dépistage lors du **DNN**. Ces tests permettent de dépister les erreurs innées du métabolisme retrouvées chez certains enfants à la naissance. Au Singapour, 97 à 100% des nouveaux-nés sont contrôlés à la naissance, ce qui représente un pourcentage considérable en comparaison avec d'autres pays comme l'Indonésie, le Vietnam ou encore les Philippines qui ont une couverture santé nettement inférieure. À noter également que le Singapour couvre 100% de sa population pour les dépenses liées à la santé et dépense 20 fois plus en santé par habitant que certains autres pays d'Asie du sud-est (56).

Le Singapour possède donc un système de santé assez développé. Cependant, la mise en place d'une législation probante pour le développement de médicaments orphelins n'a pas encore vu le jour puisque la **règlementation sur les médicaments orphelins** y est encore **fragile**.

Le pays a en effet adopté une **législation** qui promeut l'approvisionnement en médicaments orphelins et qui élargit la gestion des médicaments, sans pour autant y inclure des mesures incitatives pouvant motiver les industriels à développer des médicaments sur le territoire ou à l'international. Pour des **raisons budgétaires**, le Singapour est actuellement dans l'incapacité d'adopter le même type de législation que celle qu'on retrouve en Europe et aux États-Unis.

L'urgence de santé publique que constituent les maladies rares actuellement permettra certainement d'apporter des changements de politique dans plusieurs pays à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. La protection de brevet et la mise en place d'un contexte réglementaire dans les PED reste un problème récurrent qui complique la commercialisation des médicaments orphelins dans ces pays. Il devient difficile pour les entreprises pharmaceutiques de faire des **bénéfices sur le long terme**.

### **3) Essai clinique sur les maladies rares : exemple de la sclérose latérale amyotrophique**

#### *a) La sclérose latérale amyotrophique (SLA)*

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou encore appelée « **maladie de Charcot** » ou « **maladie de Lou Gehrig** » est une maladie neurodégénérative rare qui se traduit par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurons du cortex moteur primaire, de la voie cortico-spinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière.

La **prévalence** de la SLA est d'**environ 1 à 9 cas sur 100 000**. C'est une maladie qui survient à l'âge adulte et dans le cas d'une hérédité, elle peut être autosomique dominante ou autosomique récessive ; l'hérédité peut aussi être non applicable dans certains cas pour cette maladie.

Dans la **symptomatologie** de la SLA, pour la plupart des malades atteints (environ 2/3), la maladie se manifeste sous sa forme spinale avec un début d'atteinte des membres qui se traduit

par une faiblesse musculaire et une perte de masse focale par fonte avec un début distal ou proximal au niveau des membres inférieurs et supérieurs.

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

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

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

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

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

Les **caractéristiques biologiques** sont les suivantes : perte de motoneurones avec des inclusions intra-neurales immuno-réactives à *l'ubiquitine* dans les *motoneurones supérieurs* et des inclusions immuno-réactives au *TDP-43* dans les *motoneurones inférieurs*.

Si on remarque l'apparition sans aucune autre explication plausible de lésions des motoneurones supérieurs et inférieurs, cela suggère qu'il s'agit d'une SLA.

La **prise en charge** de cette maladie est toujours symptomatique ou palliative car la maladie ne possède pas encore de traitement curatif. Le seul médicament qui permet de prolonger la vie des sujets atteints est le *Riluzole*. On utilise également la *ventilation non-invasive* pour améliorer la qualité de vie des malades et prolonger leur durée de vie (57).

#### *b) Données financières et encadrement de l'essai*

L'étude clinique que l'on va développer ici est une **étude interventionnelle de phase 3**, multinationale, en triple aveugle (les participants, les professionnels dispensant les soins et

l'investigateur), randomisée et contrôlée par placebo. Il s'agit de « **VITALITY-ALS** » pour « **Ventilatory Investigation of Tirasemtiv and Assessment of Longitudinal Indices After Treatment for a Year** », une étude clinique qui a été conçue pour appuyer les conclusions de « **BENEFIT-ALS** » l'étude qui la précède. Cette étude a été la première effectuée pour tester **Tirasemtiv**. Il s'agissait d'une étude de 12 semaines qui comparait l'effet de Tirasemtiv par rapport à un placebo. Le résultat de ce 1<sup>er</sup> essai clinique a été une amélioration des scores de **capacité vitale lente (CVL)** ou **slow vital capacity (CVS)**.

**VITALITY-ALS** est une étude avec une couverture géographique globale et dont la source de financement est **Cytokinetics Inc**. L'essai a été organisé et sponsorisé par cette compagnie qui en est le promoteur. **Cytokinetics** est une compagnie pharmaceutique basée au sud de *San Francisco* aux *États-Unis* et qui est spécialisée sur la découverte, le développement et la commercialisation de thérapies innovantes dans le traitement de pathologies musculaires. Le directeur de l'étude est le vice-président exécutif de Cytokinetics ; il s'agit aussi de l'investigateur (58).

L'objectif de cette nouvelle étude était d'évaluer et de confirmer l'efficacité de Tirasemtiv dans le traitement de la SLA. L'essai a été conçu avec **une phase ouverte de 2 semaines contre une semaine** dans l'essai **BENEFIT-ALS**, de façon à résoudre les **problèmes de tolérance** rencontrés lors du 1<sup>er</sup> essai avec certains participants. **L'allongement de la phase ouverte** de l'essai a permis d'effectuer une meilleure sélection des patients parmi ceux qui toléreraient le mieux un traitement actif durant la phase randomisée de l'étude. Il y a également eu un **titrage de dose plus lent (toutes les 2 semaines)**. Le fait que les doses aient été randomisées spécifiquement et de façon ciblée dans **VITALITY-ALS** a aidé à mieux appréhender la relation existante entre les différentes doses et l'effet de Tirasemtiv sur la CVL.

La **molécule d'intérêt** pour cette étude est **Tirasemtiv** (6-ethyl-1-(pentan-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2(3H)-one). C'est un **activateur rapide et sélectif de la troponine au niveau du muscle squelettique** qui a été étudié par **Cytokinetics** en tant que traitement potentiel pour les patients atteints de SLA mais aussi pour les patients souffrant d'autres conditions handicapantes pouvant être associées à une faiblesse musculaire, un sentiment de fatigue ou un dysfonctionnement neuromusculaire.



Le **placebo** est un comprimé pelliculé qui se prend par voie orale. Il y a également eu certains patients qui ont intégré l'essai en étant déjà traités par du **Riluzole** à 50 mg. L'étude a eu lieu dans plusieurs centres (étude multicentrique) à travers le monde avec **79 sites** dans **11 pays** différents aux États-Unis, en Europe et au Canada, pour un total de **744** patients. L'étude a débuté en **juillet 2015** et s'est clôturée le **27 septembre 2017**.

La totalité des participants à l'étude ont fourni par écrit leur **consentement éclairé** et ont obtenu l'**approbation des comités d'examen** sur tous les sites d'investigation avant leur inscription. Les principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki ont été respectés durant l'étude.

La **mesure de la fonction pulmonaire** des patients durant l'étude clinique a été faite par **spirométrie**, une technique qui permet d'**explorer la capacité ventilatoire du patient** en mesurant les **volumes d'air** inspirés, expirés et le **débit** lors d'une action respiratoire. La **capacité vitale lente** ou **Slow Vital Capacity (SVC)** est le paramètre qui a été mesuré au cours de l'étude.

La **capacité vitale** est le paramètre spirométrique qui mesure la quantité d'air expulsée par les poumons après une inspiration maximale. Elle est utilisée pour déterminer la force des muscles squelettiques responsables de la respiration comme le diaphragme par exemple. Elle est souvent exprimée en **pourcentage de la valeur normale corrigée** en fonction du sexe, de l'âge et de la taille de chaque patient. Le **pourcentage prédit de la capacité vitale** a prouvé son efficacité en tant qu'**indicateur de la progression de la SLA** et de la survie lors des essais cliniques qui ont été effectués ultérieurement chez des patients atteints de SLA, mourant généralement d'insuffisance respiratoire.

**Le pourcentage prédit de la capacité vitale** est la mesure la plus suivie lorsque l'on souhaite déterminer la progression de la SLA ; il **diminue en moyenne de 2-3 points de pourcentage par mois chez les patients atteints de SLA** (59).

L'étude a été réalisée sur des patients atteints de SLA avec une administration de Tirasemtiv et comprend **trois phases** :

- Une phase **ouverte** (2 semaines)
- Une phase à **double insu, contrôlée par placebo** (48 semaines)
- Une phase de **sevrage du Tirasemtiv à double insu, contrôlée par placebo** (4 semaines).

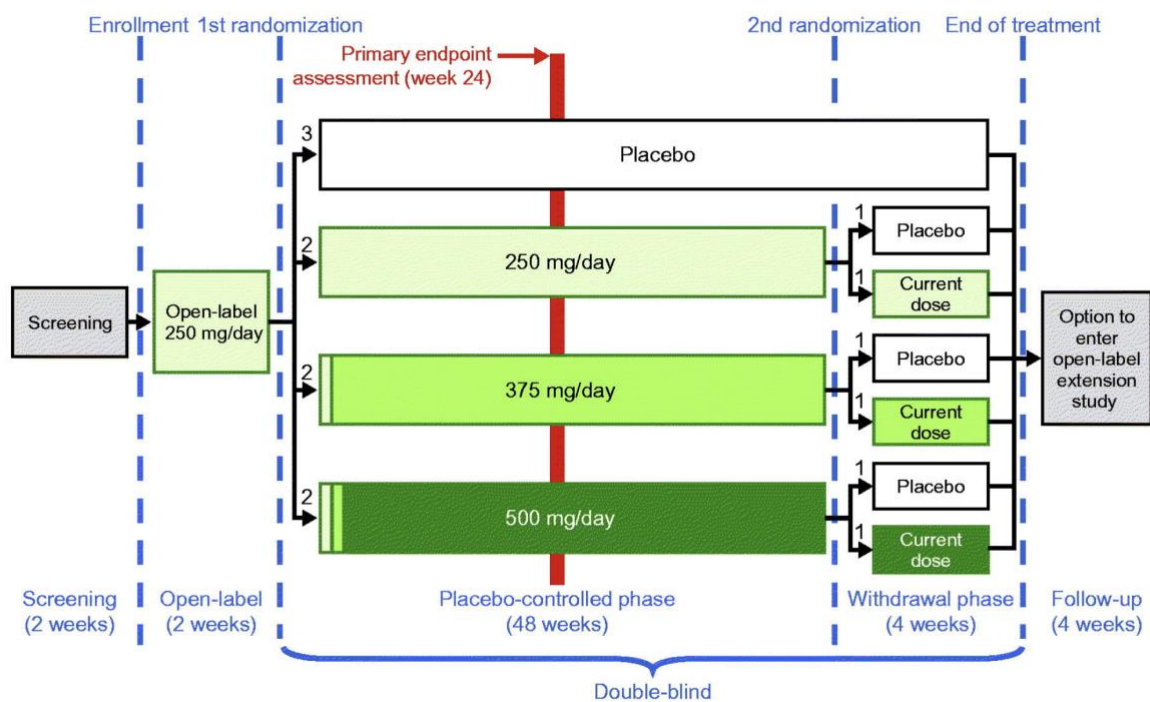
## Design de l'étude :

La **phase de sélection (Screening)** est la phase précédant le début de l'étude et lors de laquelle a lieu le choix des participants. Suite à la sélection, les sujets répondant aux critères d'éligibilité ont pu effectuer leur inscription (**Enrollment**) dans l'essai.

La **1<sup>ère</sup> phase** de l'essai est la **phase ouverte (Open-label)** qui était une phase de traitement par Tirasemtiv à hauteur de 250 mg/J (125mg deux fois par jour). 600 patients environ ont été inscrits pour la phase de traitement ouvert.

La **2<sup>ème</sup> phase** est la **phase à double aveugle contrôlée par placebo**, les patients ayant réussi à compléter le traitement durant la phase ouverte ont été randomisés en **3 : 2 : 2 : 2 (4 groupes : 1 groupe recevant le placebo et 3 groupes recevant différentes doses croissantes de Tirasemtiv)**.

La **3<sup>ème</sup> et dernière phase** de l'étude est la **phase de retrait (Withdrawal phase)** ou de sevrage qui a nécessité une période de 4 semaines (1 mois), suivie de la phase de suivi (**Follow-up**) post-traitement.



**Fig. 4** – Design de l'essai clinique VITALITY-ALS (60)

La population de l'essai était **âgée de 18 ans et plus**, hommes ou femmes, avec une **SLA possible, probable ou définitive** et les volontaires sains n'étaient pas autorisés à participer à l'essai (61). Les patients inclus dans l'essai devaient présenter une **capacité vitale lente  $\geq 70\%$  de la valeur prédite** pour leur âge, leur taille et leur sexe. Ils ne devaient présenter **aucune maladie susceptible de fausser la mesure de la progression de la SLA** ou de compromettre leur capacité à poursuivre l'étude dans de bonnes conditions. La prise de **Riluzole** devait être à **dose stable** au moment de l'inclusion dans l'essai pour les patients qui étaient d'ores et déjà traités par Riluzole. Les femmes étaient tenues de prendre des mesures contraceptives spécifiques pour pouvoir être incluses dans l'essai.

### *c) Protocole et suivi de l'essai*

#### Objectifs de l'étude :

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

**Les objectifs secondaires** étaient :

- Tester des méthodes alternatives pour **évaluer l'effet du Tirasemtiv par rapport au placebo** sur le pourcentage de CVL prédit chez les patients atteints de SLA.
- Évaluer l'effet de Tirasemtiv par rapport au placebo sur d'autres mesures cliniques liées au déclin progressif de la fonction respiratoire chez les patients atteints de SLA.
- Evaluer l'effet de Tirasemtiv par rapport au placebo sur les mesures de la fonction des muscles squelettiques chez les patients atteints de SLA (62).

#### Protocole :

Les patients pouvant compléter un traitement par **Tirasemtiv** en ouvert pendant deux semaines (**125 mg deux fois par jour**) ont été randomisés en 3: 2: 2 en placebo et à trois doses différentes de Tirasemtiv . Environ 600 patients ont été inscrits à un traitement ouvert. Les patients entrés dans l'étude sur le **Riluzole à 50 mg deux fois par jour** continuent de le prendre, mais à une dose réduite de **50 mg une fois par jour**.

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

- Le groupe 1 qui a reçu le placebo
- Le groupe 2 qui a reçu le Tirasemtiv dosé à 250 mg
- Le groupe 3 qui a reçu le Tirasemtiv dosé à 375 mg par jour
- Le groupe 4 qui a reçu le Tirasemtiv dosé à 500 mg par jour.

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

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

## Suivi de l'étude :

### Caractéristiques de base : phase ouverte de l'étude

Sur 866 participants sélectionnés, **744** ont été **inscrits** et **565** ont **terminé avec succès la phase ouverte** et ont été randomisés. Parmi les **744 participants** qui sont parvenus à intégrer l'essai, **la majorité étaient des hommes (65,7% [485/744]) âgés en moyenne de 57 ans** et avec un **pourcentage prédit de la CVS moyen de 90,7%**.

Le délai avant **l'apparition du premier symptôme** et le délai avant **le diagnostic** étaient respectivement de **20,6 mois** et **7,7 mois**. La majorité des participants (**74,3% [553/744]**) prenaient du riluzole au début de l'étude. Les caractéristiques de base entre les strates de riluzole et de non-riluzole étaient similaires.

Le **critère d'évaluation principal** était la variation du pourcentage de la capacité vitale lente (CVS) prédit du début de l'étude clinique à la 24<sup>ème</sup> semaine de la phase à double insu contrôlée par placebo.

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

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

### Sécurité et disposition des participants

Dans la **phase ouverte** de l'étude, **82,4%** (613/744) des participants ont présenté des EI, avec vertiges (**44,4%** [330/744]), fatigue (**25,9%** [193/744]) et nausées (**14,2%** [106/744]), qui sont les principaux effets secondaires qui ont été enregistrés. Seuls **1,3%** (**10/744**) des participants ont présenté un **EIG** : parmi les patients ne prenant **pas de riluzole** au début de l'essai, **trois**

**participants** ont présenté une *appendicite*, une *occlusion intestinale* et une *défaillance respiratoire*.

Parmi les patients **prenant du riluzole**, **sept participants** ont présentés les EIG suivants :

*État de confusion, thrombose veineuse profonde, dyspnée, pneumonie lobaire, pneumonie d'aspiration, embolie pulmonaire* et *fracture des côtes*.

### **Méthodes statistiques :**

L'hypothèse primaire globale était qu'il n'y avait **pas de différence de traitement concernant le changement de base du pourcentage de CVL prédit à la 24<sup>ème</sup> semaine entre les participants qui avaient eu au moins une mesure de CVL post-dose et étaient randomisés sous placebo et ceux qui étaient randomisés avec le Tirasemtiv** (les trois niveaux de doses cibles).

Il a été calculé qu'environ **360 participants** devaient compléter les 24 semaines de traitement en double aveugle pour fournir une puissance de 90% afin de détecter une différence de traitement par rapport au placebo en pourcentage du changement de CVL prédit, entre le début et la fin de la phase des 24 premières semaines à 6% pour tous les groupes de dose de Tirasemtiv regroupés avec un **écart type** commun de **17%** et une **erreur alpha bilatérale** de **0,05**.

Afin de minimiser le potentiel de données manquantes, les participants qui ont arrêté le médicament lors de l'étude ont été encouragés à effectuer toutes les visites d'étude et évaluations restantes pendant la durée de l'étude et, plus important encore, les évaluations à la 24<sup>ème</sup> semaine, à moins que les participants ne retirent leur consentement complet à la participation à l'étude.

Les participants qui n'étaient pas en mesure d'assister aux futures visites prévues à l'étude étaient contactés par téléphone tous les mois pour connaître leur état vital et leur état respiratoire (c'est-à-dire utiliser une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique permanente) pendant une période de 48 semaines (63).

### **Résultats de l'étude :**

L'étude clinique **VITALITY-ALS** a été conçue en incluant les résultats de l'essai **BENEFIT-ALS** avec un **rallongement de la durée du traitement actif (48 semaines)** pour démontrer

l'effet prolongé de Tirasemtiv chez les patients atteints de SLA. Dans **BENEFIT-ALS**, il a été observé que Tirasemtiv réduisait de manière significative la pente du déclin de la CVL par rapport au placebo. Des résultats significatifs ont été également observés pour toutes les doses de Tirasemtiv (250 mg, 375 mg et 500 mg) et les résultats de l'étude ont montré que l'exposition au riluzole était approximativement la même pour les participants recevant n'importe quelle dose quotidienne de Tirasemtiv avec 50 mg/J de riluzole en comparaison au groupe traité avec un placebo et 100 mg/J de riluzole.

Il a été observé que **Tirasemtiv réduisait la chute de la CVL de la même manière pour les participants traités par riluzole ou non** et quelles que soient les caractéristiques initiales de la maladie. La relation observée entre la concentration plasmatique, la dose de Tirasemtiv et ses effets sur la CVL a suggéré qu'une **évaluation plus poussée** de la molécule dans le cadre d'un nouvel essai en utilisant des **doses plus faibles de Tirasemtiv** que celles étudiées dans l'essai **BENEFIT-ALS**. Les conclusions de cette étude étaient provisoires, car les participants à l'essai n'avaient pas été randomisés avec des doses différentes.

**VITALITY-ALS** devait évaluer l'hypothèse selon laquelle le Tirasemtiv arrive à réduire significativement la chute de la CVL **sur une période de 24 semaines** de traitement randomisé comparé à un placebo et qu'il aurait un impact significatif également sur les autres mesures respiratoires sur une période de 48 semaines. La randomisation et l'ajout de doses croissantes de Tirasemtiv dans l'essai ont permis de mieux appréhender la relation entre chaque dose et d'améliorer la compréhension de l'effet de Tirasemtiv sur la chute de CVL (60).

L'étude a été un **échec** car il n'a pas atteint le point de détermination principal de changement de la CVL évaluée à la 24<sup>ème</sup> semaine en comparaison au départ (Baseline). L'essai n'a pas non plus atteint les points secondaires évalués à la 48<sup>ème</sup> semaine. Les résultats de l'essai sont par conséquent négatifs. **Les différences observées lors de cette étude clinique étaient trop faibles pour être statistiquement significatives.**

Cytokinetics travaille actuellement sur un autre essai clinique avec un activateur de muscle squelettique rapide de nouvelle génération, le « **CK-2127107** ». Les chercheurs se chargeant de l'étude pensent que cet activateur sera mieux toléré et potentiellement plus efficace que le

Tirasemtiv chez les malades qui ont une SLA (64). Les résultats de la phase 2 de cette étude clinique étaient attendus pour 2018.

La SLA est une maladie rare et héréditaire dans la majorité des cas et son développement est rapide et sévère. Cette maladie reste actuellement encore incurable même si plusieurs études sont faites dans le but de découvrir un traitement. Les chercheurs ont de l'espoir et des pistes suggèrent que des médicaments antipsychotiques tel que le pimozide (Orap®) pourraient potentiellement ralentir la progression de la maladie, cependant il n'y a pas encore de traitement curatif disponible à ce jour pour la SLA. Cette étude clinique fait partie intégrante du projet de lutte contre les maladies rares car elle constitue une preuve de la motivation des chercheurs à développer et trouver des solutions effectives dans ce domaine. **VITALITY-ALS** a été une prise de risque pour développer une thérapie innovante dans le but de soigner des maladies handicapantes et mortelles telles que la SLA ; l'échec de cette étude est une leçon pour la suivante et permettra d'améliorer les prochaines études.



**PARTIE 2 : ESSAIS CLINIQUES  
PEDIATRIQUES : ORGANISATION ET  
CONTRAINTES DE MISE EN PLACE**

## I) Réglementation des essais cliniques pédiatriques

### 1) En Europe

Lorsque l'on analyse les chiffres de l'AFSSAPS de **novembre 2016** relatifs à la recherche clinique en pédiatrie, on remarque que 50 à 90% des médicaments pédiatriques n'ont pas fait l'objet d'études préalables ou d'évaluation (65).

En 2006, il y a eu la mise en place d'un **règlement européen pour les médicaments à usage pédiatrique**. Le but de ce règlement est de faciliter la recherche clinique dans le domaine des maladies infantiles et de permettre un accès à des médicaments adaptés spécifiquement à la population pédiatrique. L'objectif est aussi d'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez les enfants pour une prise en charge adaptée à leurs besoins. Les conséquences d'une utilisation de médicaments non homologués chez l'enfant sont souvent à l'origine de surdosages et de sous dosages. Le fait d'utiliser des formulations ou des voies d'administration inadaptées peut entraîner des EIG chez l'enfant. En prenant en considération tous ces facteurs, on s'aperçoit de la nécessité qu'il y a eu de créer un règlement spécifique pour structurer la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique en y incluant des récompenses et des mesures incitatives pour les industriels et les chercheurs.

Le **règlement (CE) n°1901/2006** du Parlement européen et du Conseil du **12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur le 26 janvier 2007**. Il ouvre de nouvelles perspectives pour les investigations pédiatriques et apporte des modifications aux règlements **(CEE) n°1768/92** et **(CE) n°726/2004**, ainsi qu'aux directives **2001/20/CE** et **2001/83/CE** en vigueur pour les médicaments à usage humain. Il s'applique aux médicaments **en cours de développement**, aux médicaments **ayant déjà obtenu une AMM couverts par des droits de propriété intellectuelle** (brevets) et aux médicaments **qui ont obtenu une AMM sans brevet de protection**.

Le Parlement européen et le Conseil de l'UE ont inclus 38 points à prendre en considération lors de l'application du règlement avant d'énoncer les différents articles qui le constituent. Le

règlement (CE) n°1901/2006 est composé d'un enchaînement de **7 titres** contenant chacun un ou plusieurs chapitres relatifs au sujet du titre associé.

Les titres qui le composent sont les suivants :

- **Titre I : Dispositions introductives**
- **Titre II : Exigences applicables aux autorisations de mise sur le marché**
- **Titre III : Procédures d'autorisation de mise sur le marché**
- **Titre IV : Exigences applicables après l'autorisation**
- **Titre V : Récompenses et incitations**
- **Titre VI : Communication et coordination**
- **Titre VII : Dispositions générales et finales**

Un résumé de chacun de ces titres permettra de mieux appréhender et de comprendre la réglementation des essais cliniques pédiatriques, mais aussi de saisir son importance dans le cadre du développement de spécialités adaptées à cette population tout en évitant la redondance des investigations dans la population pédiatrique.

### **Titre I :**

Le premier titre du règlement contient 2 chapitres, le premier chapitre est une **introduction** à l'objet du règlement et donne quelques **définitions** relatives au développement de médicaments pédiatriques.

Dans cette partie on retrouve deux définitions très importantes, la définition d'une **population pédiatrique** et d'un **plan d'investigation pédiatrique**.

- **La population pédiatrique** représente la fraction de la population allant de la naissance jusqu'à 18 ans.
- **Le plan d'investigation pédiatrique (PIP)** est un programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique. Le PIP doit contenir un planning détaillé et mettre

en évidence ce qui doit être fait pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'une molécule destinée à la population pédiatrique.

On y retrouve également l'introduction du **comité pédiatrique** (PDCO – Paediatric Committee) qui devait être créé au sein de l'EMA au plus tard le **26 juillet 2007** lorsque le règlement a été publié. Ses principales missions sont de faire l'évaluation scientifique et d'approuver les PIP qui lui sont présentés. Ce comité a aussi un rôle important dans l'application de ce règlement et des mesures incitatives qui y ont été mises en place.

C'est donc en **juillet 2007** qu'il y a eu la **création d'un comité pédiatrique à l'EMA**. Ce comité est constitué de membres du CHMP, d'experts en pédiatrie, d'états membres, de spécialistes de la santé publique et également de représentants d'association de parents.

## **Titre II :**

Cette partie est composée de 5 chapitres et énonce les **exigences** qui sont **applicables aux AMM**.

Le **chapitre 3** est divisé en 4 sections et porte sur le PIP et donne des directives sur les **demandes d'approbation**, les **reports**, la **modification d'un PIP** et la **conformité au PIP**.

En ce qui concerne les **demandes d'approbation**, il est spécifié dans le règlement que le demandeur souhaitant soumettre une demande d'AMM doit d'abord avoir élaboré un PIP et ensuite le soumettre à l'EMA avec une demande d'approbation. L'EMA a **30 jours** pour faire une évaluation du PIP et rédiger un rapport pour le comité pédiatrique. Ce délai peut être étendu si l'Agence a besoin de documents ou d'informations supplémentaires sur l'essai clinique.

Le PIP élaboré doit comprendre le **protocole de l'essai clinique** dans sa totalité et éventuellement expliquer de quelle façon la **formulation du médicament** sera **adaptée** pour un usage conforme et destiné à la population pédiatrique.

Si le PIP est valide et conforme aux exigences réglementaires, **le comité pédiatrique va désigner un rapporteur et aura 60 jours pour étudier le PIP en détail**. Cette étude porte sur la pertinence de l'essai clinique et l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour déterminer s'il est favorable et justifie la mise en place d'un essai clinique. Si le comité pédiatrique demande

à l'initiateur de l'étude qu'il fasse certaines des modifications dans le PIP, **le délai de 60 jours pourra être prolongé de 60 jours maximum.**

À la suite de l'évaluation du PIP, le comité pédiatrique peut étudier les propositions d'adaptation de formulation à tous les sous-ensembles de la population pédiatrique.

Les **reports** concernent les cas où le demandeur souhaiterait reporter l'application d'une partie ou de plusieurs parties du PIP. Dans ce cas de figure, il peut demander un report qu'il justifiera par des motifs scientifiques ou techniques. Si le demandeur obtient un avis favorable du comité d'éthique, il faudra préciser à quel moment il compte commencer ou terminer les procédures qui auront été reportées.

La **modification d'un PIP** pour diverses raisons qui incombent au demandeur, doit faire l'objet d'une demande de modification avec un justificatif détaillé des raisons pour lesquelles il souhaite apporter ces modifications. Dès lors, le comité pédiatrique a **60 jours pour évaluer la demande de modification** et donner un avis positif ou négatif.

La **conformité au PIP** est vérifiée par le comité pédiatrique lors d'une demande d'AMM. Les études menées pendant l'essai doivent être conformes à ce qui a été soumis et validé dans le PIP. Le comité pédiatrique aura 60 jours pour faire cette évaluation à partir de la réception de la demande.

Si, au moment de la demande d'AMM, l'autorité compétente en charge de l'évaluation scientifique estime que les études qui ont été menées ne sont pas conformes au PIP précédemment approuvé, le produit final ne pourra pas bénéficier des récompenses et des mesures incitatives énoncées dans ce règlement.

Le **chapitre 4** énonce la **procédure** à suivre au moment de la soumission de demande d'AMM. Il précise aussi la possibilité de faire appel de la décision du comité pédiatrique.

- Lorsque le comité pédiatrique a rendu son avis à l'Agence, elle le transmet au demandeur dans les 10 jours de sa réception.
- Si le demandeur souhaite solliciter un nouvel examen de sa demande d'AMM auprès de l'Agence, il a **30 jours pour faire une requête** écrite et justifiée dans les détails.

- Le comité pédiatrique désigne un nouveau rapporteur qui va rendre un nouvel avis qui sera définitif. Si le rapporteur a besoin de s'entretenir avec le demandeur, il peut en faire la demande. C'est également le cas réciproquement. Le rapporteur devra informer le comité pédiatrique des échanges qui auront eu lieu entre les deux parties.
- Au bout de la période des 30 jours ; si le demandeur n'a effectué aucun recours, la décision du comité est considérée comme étant définitive.
- L'Agence a 10 jours pour donner sa décision suite à la réception de l'avis définitif du comité pédiatrique. La décision est ensuite communiquée au demandeur et sera publiée une fois que les informations relatives à la confidentialité commerciale auront été retirées.

Le **chapitre 5** de ce titre spécifie qu'avant la présentation du PIP aux autorités, l'initiateur de l'étude peut demander conseil à l'Agence sur la réalisation et le suivi de l'essai clinique. Les conseils délivrés par l'agence sont gratuits.

### **Titre III :**

Le 3<sup>ème</sup> titre porte sur les **procédures d'AMM** pour les médicaments à usage pédiatrique. Il introduit le fait que les résultats de toutes les études doivent se retrouver dans le RCP ou sur la notice d'utilisation du médicament, que les indications pédiatriques attribuées au médicament aient toutes été validées par l'autorité compétente. S'il y a report ou dérogation, ceux-ci doivent également figurer dans le RCP.

La **procédure centralisée** s'applique dans le cas où le médicament qui obtiendra l'AMM est destinée à un usage pédiatrique et qu'il a été mis sur le marché dans les 2 ans qui ont suivi l'obtention de l'autorisation si le médicament en question est déjà autorisé.

Lorsque l'autorité compétente octroie une AMM pour une spécialité destinée à un usage pédiatrique et si le déroulement des études est conforme à ce qui avait été rédigé dans le PIP, une déclaration de conformité de la demande d'AMM au PIP précédemment approuvée sera jointe dans l'AMM.

Le 2<sup>ème</sup> **chapitre** de ce titre comporte des directives sur l'AMM en vue d'un usage pédiatrique et est composé de l'article 30,31 et 32.

Dans l'**article 30** il est indiqué que :

- Le fait *de soumettre une demande d'AMM pour un usage pédiatrique n'exclut pas la soumission d'une demande d'AMM pour d'autres types de population ou d'indication.*
- Lorsque le demandeur soumet sa demande d'AMM, il faut joindre toutes les informations relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans le cadre d'un usage pédiatrique. Celui-ci doit aussi inclure les données de justification de dosage, de forme pharmaceutique ou de la voie par laquelle le produit est administré. Toutes ces données se doivent d'être conformes au PIP approuvé par l'EMA.
- La demande d'AMM doit inclure la décision d'approbation du PIP par l'Agence.

L'**article 32** indique que le **symbole pédiatrique européen** doit apparaître sur l'étiquette des médicaments ayant obtenu une AMM en pédiatrie. Le symbole en question devait être choisi sur recommandation du comité pédiatrique.

#### **Titre IV :**

Le 4<sup>ème</sup> titre du règlement indique les **exigences applicables après l'autorisation**. Celles-ci sont recensées dans les articles 33, 34 et 35.

L'**article 33** précise que *le titulaire de l'AMM doit avoir mis son médicament sur le marché dans les 2 années suivant l'obtention* de l'AMM et dans le cadre de son indication pédiatrique.

L'**article 34** énonce les cas où le demandeur doit fournir des **informations complémentaires** concernant la façon dont il compte s'assurer **du suivi de l'efficacité et des effets indésirables potentiels** pouvant survenir lors de l'utilisation du médicament. Le demandeur devra le faire dans les cas suivants :

- Demandes d'AMM avec une indication pédiatrique,
- Demandes d'ajout d'une nouvelle indication pédiatrique à une AMM préexistante,
- Demandes d'AMM pour un usage pédiatrique.

L'Agence peut demander au titulaire de l'AMM de présenter un rapport sur l'évaluation de l'efficacité du système de gestion de risque mis en place pour le médicament.

L'**article 35** porte sur le souhait du titulaire de l'AMM de suspendre la mise sur le marché. Lorsque le titulaire ne souhaite pas poursuivre la mise sur le marché du médicament, il doit transférer le dossier à une autre partie souhaitant poursuivre la mise sur le marché de la spécialité après avoir informé l'Agence au moins 6 mois avant la suspension de sa volonté.

### **Titre V :**

Le 5<sup>ème</sup> titre énonce les **récompenses et incitations** destinées aux industriels souhaitant mener des recherches destinées à la population pédiatrique.

L'**article 36** stipule que la présentation d'une étude complète avec tous les résultats obtenus lors d'une expérimentation conforme au PIP, donne droit au titulaire de l'AMM à une ***prolongation de 6 mois du CPP*** (brevet).

Dans l'**article 37**, il est indiqué que si un médicament est considéré comme étant un médicament orphelin conformément au **règlement (CE) n°141/2000**, il bénéficie d'une **exclusivité commerciale supplémentaire de 2 ans**. Le titulaire de l'AMM bénéficiera donc de 12 ans au lieu de 10 ans d'exclusivité commerciale.

L'**article 40** propose un **budget communautaire pour financer les recherches en faveur du développement pour des médicaments dédiés à la population pédiatrique**. Ce financement se fera par des programmes de la communauté destinés à des actions de recherche.

### **Titre VI :**

Dans le 6<sup>ème</sup> titre du règlement il est question de **communication** et de **coordination** entre les autorités et les acteurs de la recherche. L'objectif est de donner des directives qui permettront la circulation de l'information et le partage des données issues des essais cliniques pour améliorer les connaissances au niveau de la recherche dans le domaine pédiatrique.



Les **articles 41 à 46** qui constituent ce titre indiquent que les données issues des essais cliniques dans le cadre du développement de spécialités pédiatriques sont recensées dans la base de données européennes et certaines informations peuvent être accessibles au public.

L'Agence a pour rôle de créer un réseau européen pour coordonner les études cliniques pédiatriques et éviter les redondances au niveau des essais cliniques au sein de cette population. **L'EMA contrôle également le partage d'informations** entre les autorités et les chercheurs.

Le **paragraphe 3 de l'article 45** du règlement spécifie que les récompenses et incitations ne seront attribuées que dans le cas où des études concluantes intégrées à un PIP approuvé au préalable sont achevées après l'entrée en vigueur du présent règlement. Avec l'aide de l'Agence, la CE devra définir des lignes directrices pour juger de la pertinence des essais cliniques réalisés.

## **Titre VII :**

Le dernier titre du règlement donne des **dispositions générales et finales** pour l'application du règlement pédiatrique. Il est divisé en **3 chapitres** : **Dispositions générales, modifications et dispositions finales**.

### *Chapitre 1* : **Dispositions générales**

- ➔ 1<sup>ère</sup> section : ***Redevances, financement de la communauté, sanction et rapports***
- ➔ 2<sup>ème</sup> section : ***Comité permanent***

Dans la 1<sup>ère</sup> section, il est fait mention que le **montant des redevances** réduites pour l'examen de la demande et la gestion de l'AMM dues à l'EMA est **préalablement fixé** conformément à l'article 70 du **règlement (CE) n°726/2004** lorsqu'une demande d'AMM pour un usage pédiatrique est déposée.

Le comité pédiatrique se doit de faire les **évaluations** suivantes **à titre gratuit** :

- Les évaluations des demandes de dérogations
- Les évaluations des demandes de report
- Les évaluations des PIP
- Les évaluations de la conformité au PIP approuvé

Il est également énoncé dans cette section que les coûts liés à l'ensemble des activités du comité pédiatrique sont compris dans la contribution de la communauté incluse dans l'article 67 du **règlement (CE) n°726/2004**.

En cas de non-respect des dispositions et de mesures émanant de ce règlement, la CE pourra sanctionner financièrement la partie concernée.

Dans la 2<sup>ème</sup> section, il est spécifié que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) assistera la CE dans les fonctions liées à l'application de ce règlement.

### Chapitre 2 : Modifications

Ce chapitre donne des directives pour les cas où le demandeur d'AMM ou le titulaire d'une AMM souhaite apporter des modifications telles qu'une demande de **révocation de prorogation de certificat** ou faire un **recours** sur la base de décisions prises par les autorités.

Concernant la *révocation d'une prorogation de certificat*, il est écrit que le titulaire peut faire une demande de révocation à l'autorité en charge de la gestion des prorogations de certificat pour annuler un brevet. Lorsqu'une prorogation de certificat est annulée, les autorités compétentes doivent le notifier par une publication.

En cas de contestation d'une décision prise par les autorités ou les instances en charge de l'octroi de brevets nationaux, un **recours** peut être fait dans le cadre de la législation nationale.

### Chapitre 3 : Dispositions finales

Le dernier chapitre de ce titre, et également celui qui vient clôturer ce règlement, concerne les délais avant l'entrée en vigueur du règlement.

Il y est spécifié que le règlement ne rentrera en application que le 30<sup>ème</sup> jour suivant sa date de publication au JO de l'Union Européenne.

En **2010**, l'EMA a décidé de lancer un *réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie (European paediatric research network, Enpr-EMA)* dans le but d'aider la recherche clinique

à se développer sur les maladies en pédiatrie. L'objectif est d'améliorer la recherche pédiatrique au niveau national et européen (66).

## 2) À l'échelle internationale

### a) *Les États-Unis*

La réglementation des médicaments pédiatriques aux États-Unis s'articule autour de deux législations, le **Pediatric Research Equity Act (PREA)** et le **Best Pharmaceuticals for Childrens Act (BPCA)**.

#### **Le Pediatric Research Equity Act (PREA):**

Le PREA est un acte de loi datant de **2003** qui impose aux industriels et aux chercheurs l'élaboration d'un plan pédiatrique et, dans de nombreuses situations, de rédiger également un accord sur l'évaluation pédiatrique.

Lorsqu'un industriel effectue des recherches sur des molécules destinées à traiter l'adulte, il doit obligatoirement mener une **évaluation pédiatrique en vue d'une potentielle utilisation du médicament chez l'enfant** si celui-ci peut être atteint de la même maladie et que l'indication du médicament chez l'adulte est la même que chez l'enfant.

Concernant les **demandes de dérogations et de reports**, il faut que la demande ait été faite et que la dérogation et/ou le report ait été accordés avant de pouvoir soumettre une demande d'AMM à la FDA.

Ce texte s'applique à toutes les tranches d'âge de la population ainsi qu'aux médicaments biologiques et aux maladies orphelines.

L'objectif du PREA est d'instaurer une certaine équité entre les procédures de mise en place d'essais cliniques pour développer des molécules destinées à l'adulte et les essais cliniques axés sur des molécules destinées à traiter une population pédiatrique. Il est donc potentiellement possible de développer une molécule destinée à l'adulte et de faire une évaluation pédiatrique pour se rendre compte si la molécule pourra être utilisée chez l'enfant ou non.

## Le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA):

Le second texte de loi qui pose les bases de la législation aux États-Unis est le PBCA. Il a été mis en place en 2007.

Le PBCA est un texte qui énonce des **nouvelles mesures**, dont une qui est incitative pour les chercheurs souhaitant mener des études en pédiatrie. Son application n'est pas obligatoire, mais dans le cas où l'on souhaite bénéficier de l'incitation d'exclusivité, il faut satisfaire les exigences en suivant la procédure du PBCA.

Dans ce nouveau texte réglementaire, il y a différents points nouveaux qui sont traités avec la mise en place de mesure destinées à améliorer la recherche clinique en pédiatrie. Le PBCA a pour ambition de **faciliter les procédures de traitement et de validation des dossiers pédiatriques**.

Il énonce également certains points à traiter qui vont permettre d'augmenter le nombre d'investigations pédiatriques, ces points sont les suivants :

- Obligation pour les demandeurs d'ajouter un **dossier pédiatrique** au dossier soumis à la FDA lorsqu'ils souhaitent obtenir une AMM pour un nouveau médicament,
- La mise en place d'une **liste de médicaments** qui ont déjà obtenus une autorisation de commercialisation et **qui nécessitent une évaluation pédiatrique** pour savoir s'ils pourront être investigués et utilisés sur des enfants. Cette liste sera faite avec l'aide de sociétés de spécialistes de différents domaines.

En se conformant à la procédure, il est possible de bénéficier d'une **prolongation de 6 mois de l'exclusivité commerciale** (aucun générique ne peut être commercialisé durant cette période), il s'agit d'une « exclusivité pédiatrique volontaire ».

### La procédure :

L'initiateur de l'étude reçoit une **demande écrite** de la FDA qui explique de quelle façon l'initiateur devra mener l'étude pédiatrique.

La demande de la FDA doit être acceptée avant le début des investigations pédiatriques. Une fois que la demande est acceptée, l'accord devient contraignant légalement car il exige que

l'investigation pédiatrique soit faite selon la demande écrite en vue de pouvoir bénéficier de l'exclusivité pédiatrique volontaire.

La législation aux États-Unis a beaucoup évolué dans le domaine de la recherche clinique pédiatrique notamment grâce à la mise en place d'un cadre réglementaire pour structurer les actions de recherche sur le territoire américain. Cependant, à l'heure actuelle, **il y a encore 2/3 des médicaments pédiatriques qui n'ont pas été validés** cliniquement après leur commercialisation comme le voudrait la législation en vigueur.

La FDA spécifie que les médicaments utilisés en pédiatrie doivent avoir fait l'objet d'études cliniques pour s'assurer qu'ils seront sans danger pour l'enfant, mais il n'y a que **1/3 des médicaments mis sur le marché aux États-Unis** qui sont **issus d'une recherche rigoureuse et réglementée** et **plus de 50% des thérapies** qui ont été approuvées par la FDA **ne fournissent pas suffisamment d'informations sur une utilisation chez l'enfant.**

L'obligation de mener des études cliniques a pourtant été introduite dans le PREA en 2003 pour s'assurer que les industriels mènent des études permettant de juger de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments en utilisation sur différentes tranches d'âges (67).

### *b) Le Japon*

Au Japon les dépenses de santé sont prises en charge à **39% par des subventions publiques** provenant de l'état et des municipalités, **48%** est pris en charge **par les assurances sociales** et les **12% restant** proviennent de la **contribution des patients**. Le ministère japonais essaie de réduire les coûts des médicaments avec une baisse régulière des prix pour permettre un accès facilité aux soins et une régulation de la charge budgétaire due à l'évolution de la consommation des médicaments au Japon.

La **réglementation** au Japon est très **favorable à l'approbation de nouvelles thérapies**, le Japon est considéré comme l'un des pays où les médicaments sont approuvés le plus rapidement au monde. L'autorité régulatrice qui s'occupe du traitement des demande d'AMM a été créée en 2004, la **PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)**. Elle reçoit les dossiers

règlementaires et les passe en revue avant de les transmettre au ministère de la Santé pour obtenir ou non une approbation.

L'agence pour le développement et la recherche médicale (**AMED – Agency for Medical Research and Development**) a été créée en 2015. Sa création a permis d'apporter un soutien à la recherche clinique, en passant par la gestion des budgets de recherche provenant des ministères et la coordination des actions de recherche sur cette base. Le **budget initial** est de l'ordre de **1 milliard d'euros** et l'AMED ajoute régulièrement des fonds et des programmes à ce budget pour motiver les industriels et les encourager dans la poursuite de nouveaux projets cliniques. L'objectif de l'agence est de soutenir l'innovation et d'améliorer le système de soin au Japon.

En **2002**, l'International Conference on Harmonisation (ICH) a publié la **ligne directrice ICH E11** intitulée « *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population* ».

Il s'agit d'une ligne directrice dont le but principal est d'encourager la recherche clinique en pédiatrie dans les 3 régions ICH : les États-Unis, l'UE et le Japon.

La ligne directrice E11 (R1) relative à la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique est une modification de la version actuelle de la ligne directrice E11.

L'**objectif de l'E11(R1)** est de combler les lacunes de la ligne directrice E11 actuelle et les modifications portent sur les domaines suivants :

- Les problèmes scientifiques et techniques liés aux populations pédiatriques,
- Les exigences réglementaires relatives aux PIP,
- Les infrastructures pour la mise en place d'études complexes sur la population pédiatrique, avec la nécessité de création de lignes directrices dans une optique d'harmonisation dans ce domaine (68).

À la suite de la publication de la guideline E11, **l'Europe et les États-Unis ont instauré une réglementation spécifique avec des textes encadrant la recherche clinique en pédiatrie** sur leur territoire respectif. Le **Japon** n'a pas encore adopté de textes réglementaires spécifiques à la recherche clinique en pédiatrie, il y a seulement eu la mise en place de **mesures incitatives** pour la recherche et le développement de médicaments destinés à la population pédiatrique.

Les mesures incitatives en recherche clinique pédiatrique au Japon sont les suivantes :

- Le **processus d'approbation** peut durer **entre 9 mois et 1 an** donc l'AMM au Japon est obtenue en 1 an voire moins) et la **détermination du prix** se fait dans les **2 mois** suivant l'approbation (et entre 1 an et 18 mois de délais dans certains pays de l'**OCDE**) ce qui rend les démarches **très rapides** une fois que la molécule a été développée.
- Les thérapies hautement innovantes bénéficient d'une **protection longue** au Japon.

Ce sont les principales incitations que les autorités japonaises proposent aux industriels ; celles-ci s'appliquent aussi bien aux médicaments orphelins qu'aux médicaments pédiatriques.

Le Japon possède un texte réglementaire pour les maladies rares (**l'Orphan Drug Act de 1993**), cependant il n'existe pas encore de texte de lois pour la recherche sur les enfants. On compte sur une évolution dans les années à venir pour la mise en place d'une réglementation spécifique aux enfants atteints de maladies rares.

### *c) Les pays en voie de développement (PED)*

En dehors de l'UE, des Etats-Unis et du Japon, il n'y a actuellement aucune autre législation spécifique à la recherche en pédiatrie. Cependant ce problème devrait évoluer dans les années à venir car le manque de spécialités adaptées aux besoins spécifiques des enfants soulèvent de nombreuses questions d'éthique à travers le monde.

Parmi les pays qui ne possèdent pas encore de législation en matière d'essais cliniques pédiatriques, certains marchés veulent obtenir des données pédiatriques locales pour l'AMM. Il n'existe pas de réglementation unique sur la recherche clinique dans les **PED**, mais il existe un cadre qui prend en considération les éléments importants et nécessaires pour la mise en place d'une étude clinique. En effet, les **RIPH** n'ont pas de textes législatifs spécifiques dans les **PED** et on note une absence de critères nationaux concernant la protection des sujets humains lors des essais. À la suite de la réalisation d'études dans certains **PED**, plusieurs institutions nationales européennes ont proposé d'instaurer un cadre normatif adéquat qui permettrait de mener des essais cliniques dans les **PED** en toute sécurité.

## Le cadre réglementaire dans les PED :

Plusieurs textes d'appuis sont utilisés dans les pays membres des Nations Unies. Ce sont les textes fondateurs des principes de la recherche clinique. Les principes énoncés dans ces textes peuvent s'appliquer à la recherche dans les **PED**. On retrouve dans certains textes des recommandations qui leur sont destinés comme la déclaration d'Helsinki ou encore la déclaration de Manille.

Des tables rondes ont été mise en place dans le cadre de l'adaptation des **recommandations ICH** pour une éventuelle application dans les **PED** après transposition des directives en droit interne dans ces pays.

**La déclaration d'Helsinki** à l'initiative de l'Association Médicale Mondiale : elle compte sur la conscience des médecins et les principes qui régissent l'exercice de leurs fonctions dans le respect des considérations éthiques.

**La déclaration de Manille** à l'initiative du CIOMS et l'OMS : elle énonce les principes fondamentaux de toute recherche biomédicale avec un paragraphe consacré à la recherche dans les PED.

Le paragraphe s'intitule « Sujets dans les communautés en développement » et donne les indications suivantes, je cite :

*« Les communautés rurales des pays en développement peuvent ne pas être familiarisées avec les concepts et les techniques de la médecine expérimentale. C'est dans ces communautés que des maladies qui ne sont pas endémiques dans les pays développés prélèvent un lourd tribut de maladies, d'incapacités et de mort. La recherche sur la prophylaxie et le traitement de ces maladies est nécessaire de toute urgence et ne peut être effectuée que dans les communautés à risque. Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs. Il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est, à tout moment, libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation » (69).*



**La déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme** qui a été adoptée par l'**UNESCO** et comporte des directives concernant la recherche dans les PED. Le **protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine** signé à **Oviedo** en **1997** est ouvert à la signature pour les états qui ne l'ont pas encore signé. Il s'agit d'un protocole relatif à la recherche biomédicale sur l'homme. La signature de ce protocole est un engagement au respect des principes qui y sont énoncés, en essayant de transposer le protocole à la législation en vigueur dans l'état signataire.

Le problème réside dans le fait que certains textes réglementaires imposent une conduite morale à tenir dans la mise en place d'essais cliniques et s'appliquent en Europe avec une valeur légale contraignant les investigateurs à les respecter sous peine de sanction. **Les PED n'ont cependant aucune obligation légale de respecter ces textes de lois** même si les chercheurs sont moralement tenus de respecter les directives qui en découlent.

**Les recommandations ICH** qui ont été conçues pour les États-Unis, l'Europe et le Japon en termes de conduite d'essais cliniques **vont être reformulées avec une inclusion des PED** afin d'instaurer un cadre réglementaire pour la recherche dans ces pays. La table ronde qui a été mise en place a pour objectif **d'adapter certains points au niveau des procédures se trouvant dans les recommandations ICH afin que celles-ci puissent s'appliquer aux PED en situations réelles**, sans modifier le fondement des directives, car elles sont « non négociables » et devraient s'appliquer aux PED au même titre que dans les pays du Nord.

Les **principales recommandations** qui ont été faites lors de cette table ronde **concernant l'adaptation des ICH aux PED** étaient les suivantes :

- **Avant la mise en place d'un essai**

L'accent est mis sur l'importance pour le sujet de donner son **consentement libre, individuel et éclairé par toute la documentation nécessaire** à la compréhension de sa participation et sur la mise en place de **comités d'éthique indépendants de l'étude clinique et du promoteur** pour les études qui sont réalisées dans les PED. Les comités d'éthique doivent être pluridisciplinaires et les membres devront être formés et compétents.

Selon les « lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale » du CIOMS en 2003, les études cliniques sont supposées être évaluées par deux comités d'éthique

distincts (un comité local et un comité du pays de l'organisme promoteur). Cependant, actuellement les CPP sont autorisés à donner uniquement un avis concernant les projets menés en France donc ce principe n'est pas forcément respecté dans les PED. Il est aussi fortement recommandé de mettre en place un **comité scientifique** et un **comité indépendant de suivi des essais cliniques** importants dans les PED.

- **Pendant l'essai**

La table ronde a noté que **les déclarations d'EIG pendant les essais cliniques dans les PED sont insuffisantes**. La cause serait le manque de formation des professionnels de la santé au recueil des EIG. Les professionnels de la santé devraient être formés dans le cadre du déroulement des essais cliniques pour optimiser les déclarations d'EIG. Il faudra aussi **améliorer les procédures de notification des EIG aux autorités** en créant des structures dédiées au traitement des notifications reçues.

La **qualité des médicaments de l'essai** achetés localement **devra être contrôlée par des laboratoires indépendants** pour éviter les biais et garantir la qualité et la sécurité d'utilisation du nouveau médicament.

Le **stockage des prélèvements biologiques** issus de la recherche dans les PED se fait la plupart du temps dans les pays industrialisés. L'utilisation de ces échantillons dans le cadre de nouvelles recherches devra être signalée aux patients ayant participé à la recherche dans les PED concernés.

- **À la fin de l'essai**

Mettre en place des procédés permettant de **déterminer les bénéfices qu'obtiennent les participants de l'essai d'un point de vue thérapeutique**, mais également mettre les résultats de l'étude à disposition des patients pour qu'ils puissent être informés des conclusions de l'étude.

Lorsque l'étude a été clôturée et que toutes les exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité ont été démontrées, la structure qui a développé la molécule s'engage à faire une **demande d'AMM locale** pour que le traitement puisse être mis à disposition et que la population locale en bénéficie.

Certains problèmes apparaissent à la fin des essais cliniques concernant la prise en charge des EIG liés aux essais. Il existe actuellement **très peu de structures qui couvrent les préjudices ou les invalidités permanentes partielles ou totales liées à ces essais**. Les assurances souscrites en France par les participants aux essais cliniques ne couvrent pas forcément les EIG qui peuvent découler des essais dans le cadre d'une participation à une étude à l'étranger.

Pour conclure, les recommandations faites lors de cette table ronde en rapport avec l'harmonisation des directives ICH pour les PED portaient principalement sur une la revue des projets de recherche par les comités d'éthiques, la création de comité de suivi ET l'amélioration des notifications d'EIG.

La population pédiatrique est généralement soumise à de nombreuses maladies dans les PED, c'est donc une population à surveiller de près dans le cadre d'essais cliniques dans ces pays. Il y aura certainement des propositions faites aux PED pour mettre en place des standards qui seront adaptés aux essais cliniques en pédiatrie. Le but est de garantir que les résultats obtenus sont crédibles et exploitables mais surtout que les études respectent les principes éthiques fondamentaux concernant la recherche sur une population pédiatrique (70).

### **3) Les différences réglementaires au sein des régions ICH**

Des mesures réglementaires ont été prises dans les régions ICH, notamment avec la ligne directrice **E11** qui instaure un cadre pour la recherche et le développement de médicaments orphelins au sein des **3 régions ICH : l'UE, les États-Unis et le Japon**.

Au Japon, la réglementation est encore légère en termes de développement pédiatrique malgré les mesures incitatives qui ont été mises en place. Le Japon a adopté un « **Orphan Drug Act** » tout comme les Etats-Unis pour la recherche sur les maladies rares en général, sans pour autant ajouter de spécificité pour les médicaments pédiatriques.

Des textes réglementaires spécifiques au développement de médicaments à destination de la population pédiatrique ont été adoptés en Europe et aux Etats-Unis, avec le règlement sur les médicaments à usage pédiatrique (**le règlement CE n°1901/2006**) pour l'UE et les textes de lois **PREA** et **BPCA** pour les Etats-Unis.

On retrouve des similitudes entre l'UE et les États-Unis, mais aussi quelques différences au niveau de leurs réglementations respectives. La **sélection des patients par tranches d'âge** est la même en Europe et aux États-Unis mais **la majorité est différente**, 16 ans aux États-Unis et 18 ans en Europe. Aux États-Unis, le **PIP** est confidentiel tandis qu'en Europe, toutes les décisions qui concernent les PIP sont publiques. En Amérique, il n'y a que le résumé des résultats de l'étude qui est rendu public, probablement à cause des droits de propriété intellectuelle.

Lorsqu'un industriel souhaite obtenir un avis du **PeRC** en vue d'obtenir une AMM aux États-Unis, le **PeRC** pourra émettre un **avis négatif** si les informations fournies ne sont pas assez concluantes ou que la demande d'AMM est incomplète. Dans ce cas-là, l'avis émis par le **PeRC** ne sera pas contraignant étant donné que c'est la décision finale de la FDA qui prime.

En Europe, par opposition aux États-Unis, l'avis émis par le **PDCO** lors de la soumission d'un dossier de demande d'AMM est contraignant pour son obtention. **Le demandeur d'AMM doit obligatoirement obtenir un avis positif** du PDCO et ensuite la validation du dossier d'AMM par l'EMA pour pouvoir être mis sur le marché et commercialisé conformément à la législation en vigueur.

Il est également important de souligner qu'**aucune évaluation publique de la sécurité pédiatrique n'est requise en Europe après la commercialisation d'une nouvelle molécule** tandis qu'aux États-Unis, le comité consultatif requiert une évaluation publique de la sécurité pédiatrique en post-marketing.

La comparaison des législations européenne et américaine nous permet de constater qu'il y a beaucoup de similitudes entre les régions. Les processus d'harmonisation au sein des régions ICH qui sont déterminés lors de leurs réunions se tenant tous les 2 ans permettent de maintenir une homogénéité dans les procédures de recherche.

On s'aperçoit que parmi les 3 régions ICH, **le Japon est le pays qui ne possède aucun texte réglementaire spécifique au développement de molécules en pédiatrie**. Les pratiques de prises en charge pour les enfants sont encore négligées à l'heure actuelle et la **population vieillissante a beaucoup augmenté** au Japon du fait de l'**augmentation de l'espérance de vie**.

Aujourd'hui, la priorité au Japon est de prendre soin des personnes âgées en se concentrant sur la création de nouveaux hôpitaux et de centres de soins.

	États-Unis	UE
Base légale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pediatric Research Equity Act (<b>PREA</b>) (exigence)</li> <li>- Best Pharmaceuticals for Children Act (<b>BPCA</b>) (incitation)</li> </ul>	Règlement sur les médicaments à usage pédiatrique ( <b>CE</b> ) n°1901/2006
Population pédiatrique	Moins de 16 ans	Moins de 18 ans
Champ d'application	<b>Tous les nouveaux produits</b> , principes actifs, indications, présentations, posologies ou voies d'administration.	<b>Toutes les nouvelles AMM et modifications de produits autorisés sous brevet</b> (nouvelles indications, formes pharmaceutiques, voies d'administration).
Confidentialité	<b>Plans pédiatriques confidentiels</b> ; mais résumés des études pédiatriques sont publics.	Les décisions concernant les <b>PIP</b> sont <b>publiques</b> .
Développement	Un point sur les exigences pédiatriques et les études est requis lors du développement.	Informations finales concernant le PIP requises au début du développement.
Demande d'AMM de produit biologique / de nouveau médicament / d'AMM	Rejetée si données pédiatriques et/ou demande de dérogation/report non incluses dans la demande d'AMM	Rejetée si l'AMM ne contient pas un PIP approuvé ou une dérogation/un report.
Procédure	Les <b>procédure</b> et <b>délais</b> d'obtention du feedback sont assez <b>souples</b> .	<b>Procédure rigide</b> avec <b>délais stricts</b> .
Organes de recours	<b>Recommandations</b> du Paediatric Review Committee (PeRC) sont <b>non-contraignantes</b> ; la FDA a le dernier mot.	Les <b>recommandations</b> PDCO sont <b>contraignantes</b> et peuvent être contradictoires avec celles du CHMP
Investigation des indications dans la population pédiatrique	La FDA ne requiert pas d'investigation pédiatrique si le demandeur n'envisage pas de demander une AMM.	Le PDCO → investigation sur les différentes indications dans la population pédiatrique de celles ciblées chez les adultes.
Données acceptées dans la demande	Les données requises doivent provenir des États-Unis (sauf exception). Des données hors États-Unis peuvent être incluses.	Des données provenant du monde entier sont acceptées.
Post-marketing	Une évaluation publique de la sécurité pédiatrique est requise (comité consultatif)	Aucune évaluation publique de la sécurité pédiatrique n'est requise.

**Tableau 7.** – Tableau récapitulatif de la législation pédiatrique aux Etats-Unis et dans l'UE

## II) Contraintes et préoccupations éthiques

### 1) Problèmes rencontrés dans la mise en place des essais pédiatriques

La mise en place d'essais cliniques pédiatriques est très souvent compliquée et pose plusieurs problèmes en termes de recrutement de la population de l'essai, d'administration du traitement lors de l'essai et d'adaptabilité des procédures à la population pédiatrique qui est une population fragile. Les difficultés sont nombreuses et la dimension éthique est à prendre en compte avec beaucoup d'attention lorsque l'on souhaite effectuer des tests sur un enfant.

L'un des principaux problèmes rencontrés et qui continue de susciter la polémique actuellement est l'utilisation hors-AMM de médicaments destinés à l'adulte pour traiter l'enfant. Les médicaments destinés à un usage sur l'homme doivent avoir fait l'objet au préalable d'études précliniques et cliniques approfondies pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Mais **à l'heure actuelle de nombreux médicaments sont utilisés en pédiatrie alors qu'ils n'ont pas été étudiés ni autorisés pour être utilisés sur cette population**, ce qui peut avoir de graves répercussions chez l'enfant.

En effet les doses administrées à l'adulte ne sont pas les mêmes que celles qui sont préconisées pour une administration chez l'enfant et il y a un **manque d'informations concernant les dosages pour les enfants**. Le fait d'utiliser un dosage aléatoire ou estimé d'une molécule qui n'a pas été étudiée pour être prescrite à l'enfant peut entraîner des **EIG** voir le **décès prématuré** de l'enfant. Le traitement peut aussi s'avérer **inefficace** en cas de sous-dosage.

La population pédiatrique devrait pouvoir bénéficier au même titre que l'adulte d'un accès réglementé à des thérapies innovantes et à des médicaments ayant une formulation spécifique et adaptée à l'administration chez un enfant. La mise en place et le suivi d'un essai clinique pédiatrique doit être fait sans soumettre l'enfant à des procédures contraignantes et inutiles. La législation européenne mise en place pour les essais pédiatriques a permis d'évoluer positivement dans le traitement des maladies infantiles car il n'est désormais plus possible de développer un médicament à usage humain sans prendre en compte la population pédiatrique.

Les autorités sont donc soucieuses du fait que les exigences qui s'appliquent aux essais **pédiatriques retardent la mise sur le marché de médicaments qui sont destinés à être utilisés sur une population différente**, la mise en place des essais cliniques pour l'adulte étant désormais étroitement liée à celle des études pour une population pédiatrique.

Les problèmes et difficultés qui peuvent freiner la mise en place d'un essai clinique sur une population pédiatrique sont les suivants :

- **Le consentement en pédiatrie**

En **France**, dans le cadre de la protection des personnes participant à des recherches biomédicales, la **loi Huriot-Sérusclat** impose que lorsqu'un individu intègre une étude il doit donner son consentement libre et éclairé. Cela implique que le sujet doit être informé du déroulement de l'essai de façon exhaustive et qu'il a le droit de décliner sa participation à l'essai, tout comme il a le droit de retirer son consentement après l'avoir donné sans aucune répercussion.

Dans les textes juridiques, il est spécifié que **le consentement doit être fait par une personne qui en est capable juridiquement, en ayant en sa possession toutes les informations nécessaires sans influences extérieures sur sa décision de participation.**

Le consentement n'a pas toujours été libre. À l'époque, l'avis du médecin était très important dans la décision de participer et le choix du patient n'était pas parfaitement libre et sans influence. Une harmonisation du processus de consentement à l'échelle internationale n'a pas encore été faite. Cela peut s'expliquer par la différence de **seuil de majorité entre l'Europe et les États-Unis (18 ans et 16 ans).**

Avant la majorité, ce sont les parents ou le représentant légal qui doivent signer le consentement obligatoirement pour qu'un mineur puisse participer à un essai clinique. Pendant la procédure il y a une demande d'assentiment de l'enfant et il est conseillé de le faire en fonction de la tranche d'âge. Si l'enfant mineur refuse de participer à l'essai, il ne pourra pas être inclus par le médecin investigateur. La décision de l'enfant a par conséquent une importance capitale.

Aux **États-Unis**, le consentement en pédiatrie est cadré par la note de guidance **E11 de décembre 2000** ; elle encadre tous les essais cliniques menés aux États-Unis. Dans cette note de guidance on retrouve le fait que les enfants qui sont suffisamment matures se doivent de signer un consentement écrit pour pouvoir participer à une étude clinique.

Les **IRB/IEC (Institutional Review Boards/Independent Ethic Committees)** ne valident que les études qui présentent un faible risque pour la santé de l'enfant, sauf si les bénéfices obtenus pour le mineur sont directs ou que l'étude menée permettra d'obtenir des explications concernant des pathologies très graves.

La **commission nationale américaine pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale** spécifie que le consentement de l'enfant est considéré comme étant indispensable à partir de l'âge de 7 ans. Si l'enfant refuse de participer à l'essai, il est juridiquement impossible de l'y contraindre, car l'assentiment (non-désaccord) de l'enfant est primordial. Une exception est faite si le bénéfice attendu pour l'enfant dans le cadre de l'étude en question est *vital*.

Dans les **PED**, le consentement de l'enfant est régi par les directives de l'OMS et du CIOMS pour la recherche médicale sur les sujets humains (2002). Elles prennent en compte les contraintes rencontrées dans la mise en place d'essais cliniques sur des populations vulnérables et en particulier dans les PED.

D'après ces directives, lorsqu'un investigateur souhaite mener des essais sur une population pédiatrique, il doit vérifier que :

- Au moins un des deux parents de l'enfant a donné son autorisation,
- Le consentement de l'enfant a été donné (en fonction de l'âge de ce dernier),
- Le refus de l'enfant de participer ou de poursuivre l'essai clinique a été pris en compte et respecté.

Le consentement en pédiatrie est au centre de nombreux débats et dire de façon exacte et précise si un enfant supposé avoir atteint l'âge de décision est capable ou non de prendre une décision de cette importance reste difficile à déterminer pour les autorités mais aussi pour les représentants légaux de l'enfant (71).

#### - **Le recrutement de la population pédiatrique**

Le recrutement de patients dans une population pédiatrique est un **processus long et compliqué**. C'est l'un des paramètres qui rend les industriels réticents à se lancer dans des études sur cette population spécifique. Il y a un **faible nombre de patients recrutés**, ce qui



complicque l'exploitation de données issues des essais cliniques pédiatriques ; pour qu'elles soient significatives elles doivent être statistiquement exploitables et pertinentes.

La **question éthique de la recherche sur mineur** est une des causes expliquant ce faible recrutement y compris le fait qu'il y a une moindre population pédiatrique en comparaison aux sujets adultes. L'essai clinique touche également les parents des enfants malades, il faut donc essayer de mettre en place des études qui nécessitent un **faible nombre d'interventions et la prévention de la douleur pour l'enfant** parce qu'elle doit être validée et acceptée par les parents. Le **protocole** doit être clair et **mettre en avant la faisabilité de l'étude** ; il doit également être **le moins contraignant possible et s'inscrire dans la continuité de la vie de l'enfant**. Le temps des visites lors de l'essai doit être régulé et la quantité d'exams effectués sur l'enfant également.

Le processus de recrutement doit se faire sans qu'il n'y ait de pression quelconque sur les parents et les enfants qui participeront potentiellement à l'étude. Les frais de déplacement et de restauration sont pris en charge par l'étude pédiatrique.

La mise en place d'études cliniques dans la population pédiatrique peut nécessiter une sélection par tranches d'âge au sein de cette population. Dans ce cas il faut prendre en compte les changements physiologiques et biologiques qui interviennent au fil du développement de l'enfant. Le choix de l'âge dépendra du médicament.

Catégories	Âges
Prématurés	Inférieur à 36 semaines de grossesse
Nouveaux-nés	0 à 27 jours
Petits enfants	28 jours à 23 mois
Enfants	2 à 11 ans
Adolescents	12 à 18 ans (ou 16 en fonction du pays)

**Tableau 8.** – Les catégories d'âge dans la population pédiatrique

- **La formulation et la voie d'administration**

**La formulation galénique** des médicaments lors d'un essai pédiatrique est très importante. C'est une étape du développement du médicament qui dépend de la tranche d'âge des patients inclus dans l'essai et qui doit prendre en considération les formes galéniques déjà disponibles et commercialisées.

Lors de l'étape de formulation, l'intérêt est porté sur le principe actif (PA). Le PA est très rarement administré sous sa forme pure, il est adapté à la voie d'administration que l'on préfère pour la molécule.

La formulation galénique du PA doit respecter et tenir compte des points suivants :

- La stabilité physico-chimique du produit final,
- Les possibles interactions avec le conditionnement,
- Le consentement à utiliser le produit formulé par le patient et la famille,
- Les outils pour administrer la préparation.

Concernant la voie d'administration, elle doit également correspondre aux attentes du patient et des proches. Par exemple pour une administration par voie orale, il est important de tenir compte du **goût**, de la **texture** et de l'**odeur** du médicament pour qu'il puisse être accepté sans trop de difficulté par la population pédiatrique recrutée dans l'essai.

**Pour les petits enfants** on se base sur l'**applicabilité** lorsque l'on se demande si une dose ou un dosage est applicable, avec 5 niveaux : *Non applicable, application possible mais compliquée, probablement applicable mais non préféré, bonne applicabilité et meilleure applicabilité.*

**Pour les enfants plus âgés**, on peut appliquer toutes les formes et dans ce cas le critère d'importance est l'**acceptabilité** de l'enfant et ce qu'il choisit. Il y a également 5 niveaux d'acceptabilité : *Non accepté, accepté avec des réserves, acceptable, acceptabilité préférée, forme de dosage de choix.*

L'harmonisation internationale sur l'acceptabilité des excipients de formulation et des procédures de validation a pour objectif d'assurer que les formulations appropriées sont accessibles partout pour la population pédiatrique.

## - Les coûts de recherche et de développement

La mise en œuvre d'un PIP par les entreprises pharmaceutiques engendre un coût. Ces coûts sont cependant couverts à la fin du développement du médicament pédiatrique, par les bénéfices engendrés lors de la phase de commercialisation du produit par les laboratoires et le chiffre d'affaires additionnel généré durant les 6 mois de protection supplémentaires octroyés par le règlement sur les médicaments pédiatriques lorsque les PIP auront été conduits à leur terme et dans les délais impartis.

En moyenne, les frais de recherche et développement par PIP sont d'environ 18.9 millions d'euros. Chacun des plans d'investigation soumis aux autorités contient en moyenne 3 études. La partie recherche et développement et en particulier les phases de développement précoce du médicament (études de phase I et II) représente la partie la plus coûteuse lors de la mise en place d'études cliniques pédiatriques. Les mesures d'aide énoncées dans le règlement pédiatrique permettent cependant de limiter le coût total de développement d'un nouveau médicament.

Il serait intéressant d'essayer d'améliorer les collaborations entre le secteur public et le secteur privé, ainsi que la coordination des processus de recherche en Europe (72). Les moyens de financement de la recherche en Europe devraient être mobilisés régulièrement de façon structurée. Certaines structures académiques qui pourvoient des financements aux industriels pour la recherche peuvent freiner la mise en place de ces études à cause d'un manque d'organisation ou d'une mauvaise distribution des financements.

La recherche en pédiatrie représente un coût élevé et les principales difficultés de financement proviennent du fait qu'il est parfois difficile de recruter un nombre suffisant de sujets jeunes, ce qui entraîne des réticences chez les industriels à cause des freins financiers liés au coût de mise sur le marché de nouvelles spécialités avec de nouvelles indications pour la population pédiatrique. Cela constitue un problème majeur pour les industriels car avec une population limitée dans l'essai et un nombre insuffisant de patients atteints de maladies rares, le recueil de données est plus compliqué et moins probant que s'il était d'ores et déjà possible d'extrapoler les résultats obtenus au cours de l'étude à un nombre plus important de sujets.

Les autorités sont soucieuses du fait que les exigences qui s'appliquent aux essais pédiatriques retardent la mise sur le marché de médicaments qui sont destinés à être utilisés sur une

**population différente**, la mise en place des essais cliniques pour l'adulte étant désormais étroitement liée à celle des études pour une population pédiatrique.

## 2) Préoccupations éthiques

Les comités d'éthiques ont la responsabilité de **déterminer si les études cliniques proposées sont éthiques et en adéquation avec les droits de chacun**. Les considérations éthiques qui encadrent la recherche ont pris tout leur sens depuis le **procès de Nuremberg**.

Dans le cadre d'études cliniques au sein d'une population pédiatrique, l'éthique intervient à plusieurs niveaux : lors du recrutement des sujets, de la détermination des procédés de formulation et d'administrations de la molécule, mais aussi au moment du déroulement de l'essai. Les droits de l'enfant ont évolué au fil du temps et dorénavant la décision de participation ne repose plus seulement sur le chef de famille, l'enfant pouvant désormais exprimer sa décision, celle-ci étant reconnue par des textes de loi.

Le premier texte de loi énonçant les droits de l'enfant est la **déclaration de Genève** qui a été adoptée en **1924** à la fin de la première guerre mondiale. La déclaration se décline en 5 articles qui décrivent les droits fondamentaux de l'enfant. Ce texte a été suivi de la **déclaration des droits de l'enfant** en **1959**, une initiative de l'ONU qui avait pour but de reconnaître l'importance des droits juridiques de l'enfant.

Après la deuxième guerre mondiale, les atrocités qui ont été infligées à l'homme durant cette guerre ont motivé l'élaboration par l'association médicale mondiale de la **déclaration d'Helsinki** en **juin 1964**. Cette déclaration est régulièrement révisée par les autorités pour rester d'actualité au fur et à mesure des années. Dans cette déclaration, on retrouve les premiers principes à respecter lors d'une étude clinique avec intervention sur l'être humain.

La **convention internationale des droits de l'enfant** parue en **1989** est un traité international qui a été adopté par l'assemblée générale des Nations Unies le **20 novembre 1989**. Ce nouveau texte de loi est venu concrétiser les mesures énoncées dans les textes qui l'ont précédé.

L'**article 12** de cette convention spécifie que lorsque **l'enfant** est capable de discernement, **il a le droit d'exprimer librement son opinion** sur les questions qui suscitent son intérêt. **Elle doit être prise en compte en considérant son âge et son niveau de maturité.**

Les droits de l'enfant permettent de préserver les droits humains fondamentaux auxquels tout être humain doit pouvoir prétendre :

- Le droit à une vie ;
- Le principe de non-discrimination ;
- Le droit à la dignité physique et mentale (qui protège l'enfant contre l'esclavage, la torture et autres abus...) ;
- Le droit à une identité et à une nationalité ;
- Le droit de vivre avec ses parents, d'être éduqué et protégé ;
- Les droits collectifs (droits des réfugiés, des personnes handicapées et des marginaux).

Les droits de l'enfant ont été rédigés en accord avec les paramètres spécifiques et propres aux enfants, en tenant compte de leur sensibilité et de l'âge pour en faire un texte juste et adapté à leurs besoins (73). L'enfant doit être considéré comme un humain à part entière avec des droits et des besoins. Le caractère fragile de l'enfant engendre certaines **contraintes éthiques** à prendre en compte dès l'initiation de toute recherche biomédicale sur la personne humaine.

- **Considérations éthiques lors d'études cliniques sur une population pédiatrique**

La notion de **consentement** qui a précédemment été développée est très importante parce qu'elle touche aux droits fondamentaux de chaque être humain et permet d'avoir l'assurance que l'enfant n'a pas été contraint à participer à l'étude. Pour les sujets faisant partie de la catégorie « petits enfants » et inférieure, la question du consentement est toujours plus difficile à définir de façon précise.

Le fait que **le patient** puisse librement consentir ou non à participer à un essai clinique est l'une des principales préoccupations éthiques qui entre en compte lors de la mise en œuvre d'une étude clinique. Le patient **a le choix en tant que personne** d'accepter de se prêter à la recherche ou non **et n'est pas considéré comme une chose** ou un moyen d'arriver à une fin.

La **protection des personnes** est régulée dans le cadre d'un essai clinique, à savoir qu'un essai ne peut avoir lieu que dans la mesure où le **CCPPRB** a émis un avis favorable à sa mise en application et que l'autorité compétente l'a approuvé.

Le **rapport bénéfice/risque doit être pris en compte** avant d'entamer une recherche sur un enfant. Le rapport B/R doit être évalué pour s'assurer que l'enfant ne participera pas à une étude qui pourra finalement s'avérer inutile et dont les procédures auraient pu être invasives pour l'enfant. La directive relative aux « recherches sans bénéfice individuel direct » se trouvant dans la loi Huriet Sérusclat définit la notion de bénéfice/risque de façon très stricte ; pour les enfants elle impose que le bénéfice direct soit plus grand que les risques.

La question de **la douleur et l'appréhension chez l'enfant** se pose également au niveau des comités d'éthiques. La directive relative aux « recherches sans bénéfice individuel direct » se trouvant dans la loi Huriet Sérusclat impose de **minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement de l'enfant** lors de la conduite de l'essai. Le nombre de procédures et d'interventions pratiquées telles que les prélèvements sanguins ou encore les ponctions devrait idéalement être réduit également. L'enfant a une sensibilité différente de celle de l'adulte et son seuil de tolérance à la douleur est beaucoup moins élevé.

### III) Essai pédiatrique sur une maladie rare : exemple de la phénylcétonurie

#### 1) La phénylcétonurie (PCU)

La **phénylcétonurie** est une maladie génétique héréditaire chez l'enfant qui se caractérise par une incapacité à assimiler la phénylalanine, une substance naturellement présente dans l'alimentation. La maladie touche les filles et les garçons et lorsqu'elle n'est pas identifiée et traitée précocement, elle entraîne une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, celle-ci étant toxique pour le cerveau des jeunes enfants en pleine croissance.

La transformation de la phénylalanine en tyrosine a lieu dans le foie et l'enzyme qui est à l'origine de cette transformation est la **phénylalanine-4-hydroxylase (PAH)**. La maladie se caractérise par la mutation du gène PAH qui entraîne une production insuffisante de l'enzyme. La transformation de phénylalanine en tyrosine ne se fait plus au niveau du foie mais d'autres enzymes peuvent transformer la phénylalanine provenant de l'alimentation en d'autres molécules comme les phénylcétones qui sont ensuite éliminés dans les urines. Ce système de transformation de la phénylalanine n'est pas suffisant pour éviter l'accumulation de phénylalanine dans l'organisme.

En France, la **prévalence** de la maladie au sein de la population est de 1 nouveau-né sur **17 000** avec environ 50 enfants naissant chaque année avec une phénylcétonurie typique ou atypique. La **symptomatologie** de la maladie est essentiellement neurologique, avec l'apparition de **troubles du comportement** chez l'enfant (*hyperactivité, agressivité, difficultés sociales* etc..) pouvant être assimilés à une forme d'autisme. Le développement de l'encéphale peut être freiné avec l'évolution de la maladie. Dans ces cas-là, l'enfant peut présenter une microcéphalie ou encore un **trouble intellectuel et psychomoteur grave**. Les déficits observés ont tendance à se stabiliser après l'enfance, cependant dans le cas où la maladie est diagnostiquée tardivement, ils auront tendance à devenir **irréversibles**. Les adultes atteints de cette maladie présentent souvent un **déficit intellectuel important**.

C'est pour cette raison que la **phénylcétonurie** fait partie des maladies qui sont **systématiquement dépistées à la naissance** en France au moment du **dépistage néonatal**.

Le dépistage néonatal permet de diagnostiquer cette maladie très tôt chez le nouveau-né pour pouvoir rapidement mettre en place un régime alimentaire spécifique et éviter la manifestation des symptômes liés à la maladie.

Le dépistage de la maladie se fait par le *test de Guthrie* et est réalisé par un **dosage de la phénylalanine dans le sang** du bébé à son 3<sup>ème</sup> jour de vie. Il se fait systématiquement chez tous les nouveaux-nés, y compris chez les prématurés (74).

La **prise en charge** de cette maladie se fait le plus souvent par une modification du régime alimentaire du malade, en passant à un *régime pauvre en phénylalanine*. Le régime est à commencer dès lors que le diagnostic a été posé et doit être suivi tout au long de la vie du malade. En dehors du régime restreint en phénylalanine, **KUVAN®** est le médicament utilisé chez les patients souhaitant suivre un régime moins strict voire normal avec la phénylalanine.

Le **KUVAN®** ou **dichlorhydrate de saproptérine** est une formulation synthétique de la tétrahydrobioptérine (**BH<sub>4</sub>**) pouvant se substituer à la molécule **endogène**. Il n'a cependant pas encore été testé chez les enfants de moins de 4 ans. L'étude qui va être développée ci-après a été menée sur une **population pédiatrique âgée de moins de 4 ans** et plus, mais toujours mineurs. Le but est d'inclure cette tranche d'âge dans les indications approuvées du médicament, en certifiant que les petits enfants peuvent bénéficier de ce traitement et le prendre en toute sécurité.

KUVAN® a reçu une AMM par *procédure centralisée* le **2 décembre 2008** avec une **désignation orpheline** en Europe et aux Etats-Unis pour les indications thérapeutiques suivantes :

- En **Europe** : indiqué pour la phénylcétonurie et l'hyperphénylalaninémie.
- Aux **Etats-Unis** : indiqué pour la phénylcétonurie, le déficit en GTP cyclohydroxylase I, le déficit en dihydroptéridine réductase, le déficit en 6-pyruvoyl-BH<sub>4</sub> synthase, le déficit en 4a-hydroxy-BH<sub>4</sub> déshydratase (75).

## **2) Données financières et encadrement de l'essai**

« **SPARK** » (Safety Paediatric efficacy pharmacokinetic with Kuvan®) est une étude **interventionnelle** de phase IIIb, multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée qui a été



menée dans plusieurs pays d'Europe. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de population du dichlorhydrate de saproptérine (KUVAN®) chez les patients âgés de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie (PCU) sensible à BH<sub>4</sub> ou d'hyperphénylalaninémie modérée.

Le promoteur de l'essai clinique est **Biomarin Pharmaceuticals Inc**, une entreprise de biotechnologie américaine basée à Novato aux États-Unis et il a été financée par **Merck** (Suisse), une filiale de **Merck KGaA** (Darmstadt, Allemagne) ; l'étude a donc bénéficié d'un financement public.

En novembre 2014, la compagnie a décidé d'acquérir **Prosensa Holding**, une entreprise spécialisée dans le traitement des maladies rares pour un montant de **840 millions de dollars**. Comme de nombreuses compagnies pharmaceutiques, Biomarin Pharmaceuticals a voulu s'intéresser de plus près aux maladies rares et au traitement de ces pathologies.

L'essai a été enregistré pour la première fois sur le site [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) le **25 novembre 2010** et a obtenu une autorisation de mise en place par les autorités compétentes le **5 janvier 2011**. Il a officiellement débuté en **juin 2011** et a été finalisé le **17 février 2017**. Il s'agit donc d'une étude relativement récente.

La molécule contenue dans le médicament utilisé dans l'essai est le **dichlorhydrate de saproptérine**. La forme pharmaceutique a été développée spécialement pour une population pédiatrique. Le médicament se présente sous la forme d'une tablette soluble à prendre par voie orale.

### **La conception de l'étude :**

L'essai **SPARK** (NCT01376908) a été mené sur **22 sites** (multicentrique) dans **9 pays** différents en Europe : **Autriche** (n = 2), **Belgique** (n = 2), **République tchèque** (n = 1), **Allemagne** (n = 4), **Italie** (n = 5), **Pays-Bas** (n = 2), **Slovaquie** (n = 3), **Turquie** (n = 1) et **Royaume-Uni** (n = 2), avec un total de **56 patients** recrutés dans le but d'évaluer l'utilisation de KUVAN® chez l'enfant de moins de 4 ans en ITT) et une population per protocole.

L'étude a été réalisée conformément au protocole et aux modifications ultérieures qui y ont été apportées. Les principes éthiques énoncés dans **la Déclaration d'Helsinki**, la note d'orientation sur les bonnes pratiques cliniques ICH (**ICH Sujet E6**, 1996) et les exigences réglementaires

applicables ont également été respectés lors du déroulement de l'étude. Le comité d'éthique local et le comité d'examen institutionnel de chacun des centres participants ont approuvé le protocole.

Les investigateurs principaux de l'étude ne sont pas employés par l'organisation qui sponsorise l'essai. Un accord a été passé entre l'investigateur principal et le promoteur qui restreint le droit de l'investigateur principal de discuter ou de publier les résultats d'un essai une fois celui-ci terminé.

### **Objectifs de l'étude :**

Les **objectifs principaux** de l'étude sont :

1. Évaluer l'efficacité après 26 semaines du **traitement par Kuvan® associé à un régime restreint en phénylalanine** en augmentant la tolérance alimentaire à la phénylalanine, par rapport au **traitement en diététique seul** chez les enfants de moins de 4 ans et les enfants atteints de phénylcétonurie (PCU).
2. Évaluer l'**innocuité** après 26 semaines de traitement par Kuvan®
3. Evaluer les **niveaux sanguins de BH<sub>4</sub> (Tétrahydrobioptérine)** via des prélèvements planifiés de pharmacocinétique de population (**PopPK**).

Les **objectifs secondaires** de l'étude sont :

1. Evaluer les **niveaux de phénylalanine dans le sang** pour tous les sujets au cours de la période d'étude de 26 semaines.
2. Évaluer l'**efficacité du traitement par Kuvan® sur l'augmentation de la tolérance alimentaire à la phénylalanine**, par rapport au traitement antérieur à Kuvan® au cours de la période d'étude de 26 semaines.
3. Évaluer la **fonction neuro-développementale** au cours du traitement par Kuvan® par rapport au traitement alimentaire seul au cours de la période d'étude de 26 semaines.
4. Évaluer les **effets potentiels sur la pression artérielle** au cours de la période d'étude de 26 semaines et de la période de prolongation de 3 ans.
5. Évaluer les **effets potentiels sur la croissance** au cours de la période d'étude de 26 semaines et de la période de prolongation de 3 ans.
6. Évaluer l'innocuité à long terme, les résultats neuro-développementaux, la tolérance alimentaire à la phénylalanine et les taux de phénylalanine dans le sang **au cours de la période de prolongation de trois ans**.

7. Déterminer chez les individus sensibles à BH<sub>4</sub> la **valeur prédictive du génotype de la phénylalanine hydroxylase (PAH)**.

**Détail sur le recrutement de la population :**

**Détails de pré-affectation :** Parmi les **109 sujets sélectionnés pour l'étude**, 77 formulaires de consentement éclairé en pharmacogénétique (PGx) ont été signés et **73** échantillons ont été analysés. Ils ont été utilisés comme population d'analyse pour la mesure du résultat final : « *Nombre d'échantillons avec des mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH)* ».

**3) Suivi de l'essai et résultats**

*a) Protocole*

<b>Groupe</b>	<b>Kuvan® + Régime restreint aux phénylalanine</b>	<b>Régime restreint en phénylalanine</b>
<b>Traitement</b>	Kuvan® + régime	Régime seul
<b>Description de l'intervention</b>	Les comprimés de Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) ont été administrés par voie orale à une dose de <b>10 mg/kg/J</b> . Si, après 4 semaines, l'augmentation de la tolérance à la phénylalanine du sujet par rapport au départ était inférieure à <b>20%</b> , la dose était augmentée à <b>20 mg/kg/J</b> .  L'alimentation restreinte en phénylalanine (Phe) a été ajustée toutes les deux semaines, sur la base des taux moyens de phénylalanine des deux semaines précédentes à l'aide de critères d'ajustement prédéfinis.	L'alimentation restreinte en phénylalanine (Phe) et le processus d'ajustement des quantités ingérées sont les mêmes que dans le groupe traité par Kuvan®.
<b>Intervention</b>	Administration orale de 1 cp de Kuvan®/ J	-
<b>Nombre de participants</b>	<b>27</b>	<b>29</b>

*Tableau 9.* – Protocole expérimental de l'essai clinique « SPARK »

## *b) Méthodes*

### **Mesures des résultats principaux :**

#### **1- La tolérance à la phénylalanine (Phe)**

Elle sera évaluée après la **26<sup>ème</sup> semaine** (6 mois et demi) de traitement avec **Kuvan® associé à un régime restreint en phénylalanine**, comparé à un groupe qui suivra un **régime restreint en phénylalanine uniquement**.

La **tolérance à la phénylalanine** a été définie comme la quantité de phénylalanine alimentaire prescrite (en **mg/kg/J**) tout en maintenant les concentrations sanguines de phénylalanine dans la plage cible thérapeutique sélectionnée (Définie comme étant  $\geq 120$  à  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$ ).

### **Mesures des résultats secondaires actuels :**

#### **2- Les niveaux moyens de phénylalanine dans le sang**

Ont été évalués tout au long de l'étude. Une première mesure a été faite au début de l'essai, puis 4 semaines plus tard. Les mesures de niveau de phénylalanine dans le sang ont été réalisées à intervalle de temps régulier, toutes les 2 semaines.

*Période* : Début, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 et 26<sup>ème</sup> semaine

#### **3- Nombre de sujets avec des TEAE, des EI liés au Kuvan®, des EI graves, des EI entraînant le décès et des EI entraînant un arrêt du traitement**

Un **effet indésirable** est considéré comme un **événement** qui se produit entre la première dose du traitement à l'étude jusqu'au 31<sup>ème</sup> jour après la dernière dose reçue dans le cadre de l'essai clinique. Il était absent avant le traitement ou s'est aggravé par rapport à l'état de prétraitement.

*Période* : à partir de la **première dose du médicament** à l'étude **jusqu'au 31<sup>ème</sup> jour après la dernière dose du médicament à l'étude**.

#### **4- Nombre de sujets dont les jalons de développement neuro-moteur sont normaux et évalués à l'aide de l'échelle de développement de Denver (DDS)**

Les sujets présentant un développement neuro-moteur normal ont été évalués selon des jalons de développement standardisés à l'aide d'un formulaire de rapport parent/tuteur dans les domaines suivants : **motricité fine, motricité globale, langage et relation personnelle-sociale**.

Le **test DDS** est un test largement utilisé pour **examiner les progrès du développement des enfants de 0 à 6 ans**. L'échelle indique quel pourcentage d'un certain groupe d'âge est capable d'effectuer une tâche donnée. Les tâches sont regroupées en **4 catégories** : *Contact social, habileté motrice fine, langage, habileté motrice globale*.

Elles incluent des éléments tels que :

- Les sourires spontanés (réalisés par **90%** des enfants de trois mois),
- Frapper 2 blocs de construction l'un contre l'autre (**90 %** des enfants de 13 mois)
- Parler 3 mots autres que "maman" et "papa" (**90%** des enfants de 21 mois)
- Sauter sur une jambe (**90%** des enfants de 5 ans).

**Plus un enfant échoue à l'exécution d'une de ces actions (réussi par plus de 90% de ses pairs), plus il est susceptible de présenter des problèmes de développement importants.**

Période : Début, 12<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaine

### **5- Évaluation du statut neuro-développemental à l'aide d'échelles de développement de Bayley III pour les nourrissons et les tout petits**

Les **évaluations neuro-développementales** ont été réalisées à l'aide des échelles d'âge suivantes :

- **Bayley III** pour les sujets de moins de 3,5 ans ;
- **WPPSI III** pour les sujets de 3,5 ans à 4 ans.

Sur la base des critères suivants :

- Score composite du comportement adaptatif (CCA),
- Score composite cognitif (CC),
- Score composite du langage (CL),
- Score composite de la motricité (CM),
- Score composite socio-affectif (CSA).

Les scores composites allaient de **40** (très médiocres) à **160** (excellents) et sont classés comme suit :

- $\geq 115$  : performances accélérées ;
- 85 - 114 : développement dans les limites de la normale ;
- 70 - 84 : développement légèrement retardé ;
- $\leq 69$  : retard de développement significatif.

Période : période de référence et 26<sup>ème</sup> semaine

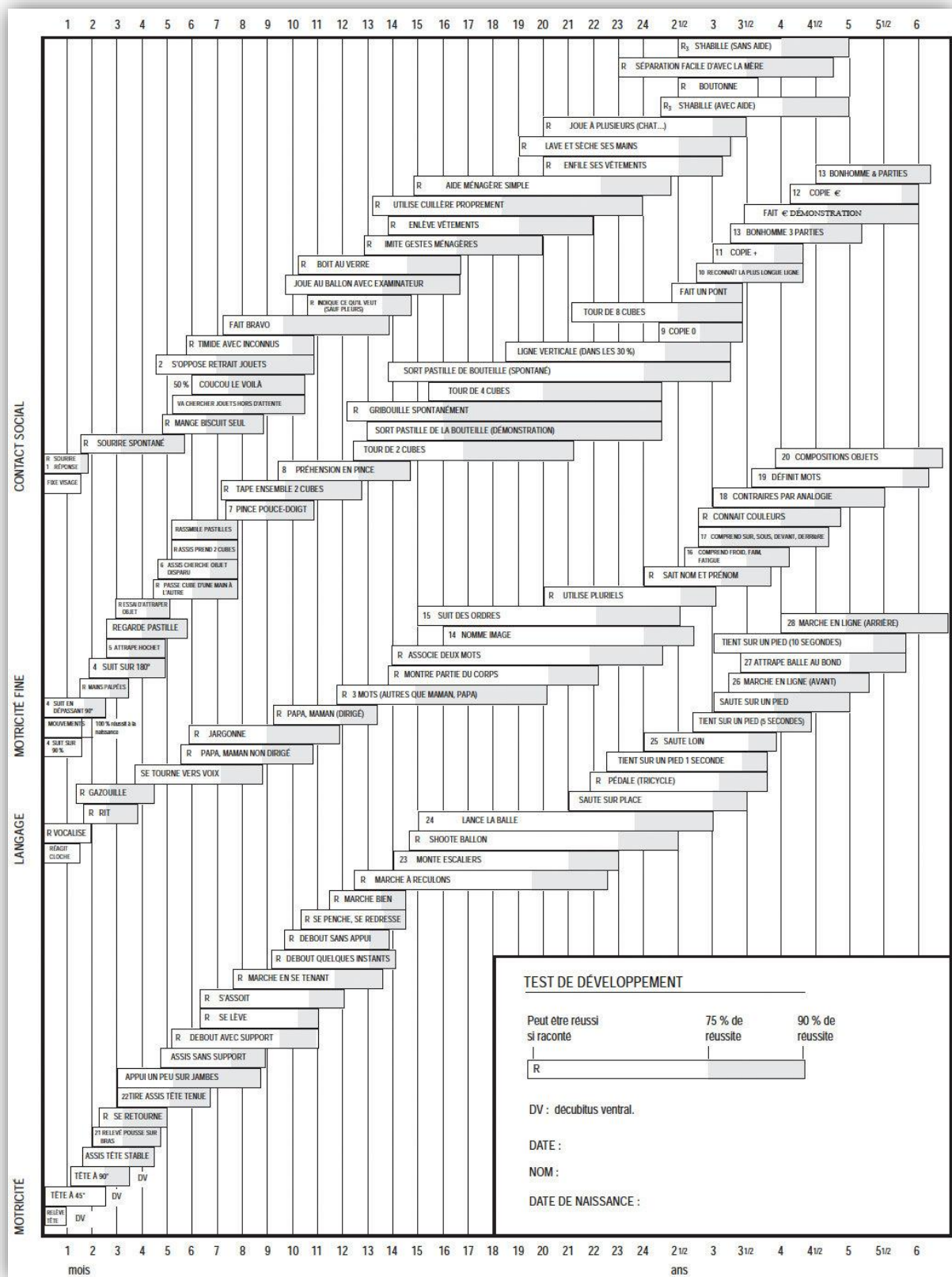


Fig. 5 – Test de Denver pour l'évaluation du niveau de l'enfant dans les différents domaines de développement (76)

## **6- Paramètres de croissance : Scores d'écart type (SDS – Standard Deviation Score)**

L'évaluation de la *croissance* a été réalisée en contrôlant l'**IMC**, la **taille** (ou la longueur), le **poids** et le **tour de tête occipito-frontal maximal** (TTOFM).

La *longueur en supination* a été mesurée jusqu'à l'âge de 2 ans, après quoi la *taille en position debout* a été mesurée sauf si le sujet était incapable de se tenir debout, auquel cas la *longueur en supination* a été mesurée.

Le paramètre **SDS** a été **calculé** comme la valeur du paramètre moins la valeur moyenne de référence du paramètre divisée par l'écart type de la population de référence.

Période : Début, 4, 8, 12, 16, 20 et 26<sup>ème</sup> semaine

## **7- Nombre de sujets atteints d'hypophénylalaninémie**

L'**hypophénylalaninémie** est définie comme l'état de concentrations sanguines de phénylalanine <120 µmol/L.

Période : à la 26<sup>ème</sup> semaine.

## **8- Tolérance à la phénylalanine alimentaire pendant la période de prolongation**

Période : tous les 6 mois pendant une période de prolongation de 3 ans ou jusqu'à ce que le produit soit approuvé commercialement.

## **9- Pression artérielle systolique (PAS) et pression artérielle diastolique (PAD)**

Période : Début, 4, 8, 12, 16, 20 et 26<sup>ème</sup> semaine.

## **10- Nombre d'échantillons contenant des mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH)**

Sur les **109 sujets** sélectionnés pour l'étude, **77** formulaires de consentement éclairé en pharmacogénétique ont été signés et **73** échantillons ont été analysés et utilisés comme population d'analyse pour la mesure du nombre d'échantillons contenant des mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH).

Les échantillons d'ADN reçus ont été quantifiés à l'aide d'un **nano-photomètre** et aliquotés à une concentration de **20 ng/µL d'ADN** ; des aliquotes provenant de chaque échantillon ont été distribuées dans une plaque à 96 puits. Tous les échantillons ont été séquencés au niveau des exons 1 à 13 du gène PAH dans le *sens direct* en utilisant les ADN de la plaque à 96 puits.

Les échantillons présentant des variantes ont été séquencés selon la méthode de Sanger au niveau de l'exon concerné dans le *sens inverse* en utilisant l'ADN du tube d'origine.

- ➔ Tous les échantillons présentant une **mutation homozygote** ont été analysés par MLPA.
- ➔ Tous les échantillons ne présentant qu'**une mutation** ont été analysés par MLPA.

Tous les échantillons ne présentant qu'**une ou plusieurs mutations** ont été complètement séquencés à nouveau (exons 1 à 13) dans les deux directions.

Période : **Screening** (dans les 42 jours précédant le jour 1 de la période d'étude de 26 semaines)

## 11- Paramètre Pharmacocinétique de population (popPK)

### - La clairance apparente (CL/f)

CL/f est la vitesse à laquelle un médicament est éliminé de l'organisme par les voies de dégagement rénales, hépatiques et autres.

La mise en commun des sujets recevant Kuvan® et des sujets ayant un régime alimentaire restreint par la phénylalanine visait à faciliter l'estimation de la valeur endogène initiale de BH<sub>4</sub>. Elle ne peut être observée que chez les sujets ne recevant pas le traitement. Ignorer cette valeur endogène de base aurait conduit à une stimulation biaisée des paramètres de la pharmacocinétique de Kuvan®. **Ce regroupement suppose que l'ajout de Kuvan® ne confond pas les mesures de BH<sub>4</sub> dans ces analyses**, ce qui a pour conséquence que les paramètres pharmacocinétiques de population décrivant la pharmacocinétique de BH<sub>4</sub> sont les mêmes pour les 2 groupes.

### - Volume de distribution apparent (V/f)

V/f est défini comme la **distribution d'un médicament entre le plasma et le reste du corps** après la dose. C'est le volume théorique dans lequel la quantité totale de médicament devrait être uniformément répartie pour produire la concentration sanguine souhaitée du médicament.

### - Aire sous la courbe de [plasmatique], du temps 0 à l'infini AUC [0-∞] :

L'AUC [0-∞] a été estimée en déterminant l'aire totale sous la courbe, de la **courbe de concentration en fonction du temps extrapolée à l'infini**.



Comme l'AUC n'a pas pu être obtenue à partir d'une analyse non compartimentale en raison de données éparses,  $AUC = Dose / (CL / F)$  ;  $CL / F$  était la clairance apparente de la population estimée à partir du modèle pharmacocinétique de population et la dose totale réelle reçue par le patient sur un intervalle de dosage.

- **Demi-vie d'élimination terminale (t1/2)**

Le t1/2 a été défini comme le **temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de 50% au stade final de l'élimination.**

T1/2 n'ayant pas pu être obtenu à partir d'une analyse non compartimentale en raison de *données incomplètes*, t1/2 a été estimé sous la forme  $\text{Log}(2) * (V/F) / (CL/F)$ , où V/F et CL/F étaient : le **volume** et la **clairance** apparents de la population, estimés à partir du modèle PK de population (de la 5<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> semaine).

- **Concentration plasmatique maximale observée (Cmax) et temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax)** jusqu'à la 26<sup>ème</sup> semaine.

**Mesure des résultats secondaires d'origine :**

- **Niveaux de phénylalanine dans le sang (pendant 26 semaines - 6 mois et demi)**

Les taux de phénylalanine seront *mesurés deux fois par semaine pendant la période d'étude de 26 semaines* et proviendront de cartes / formulaires en papier filtre ou d'échantillons de sang veineux.

- **Niveaux de phénylalanine dans le sang (sur 3 ans)**

Méthodes statistiques :

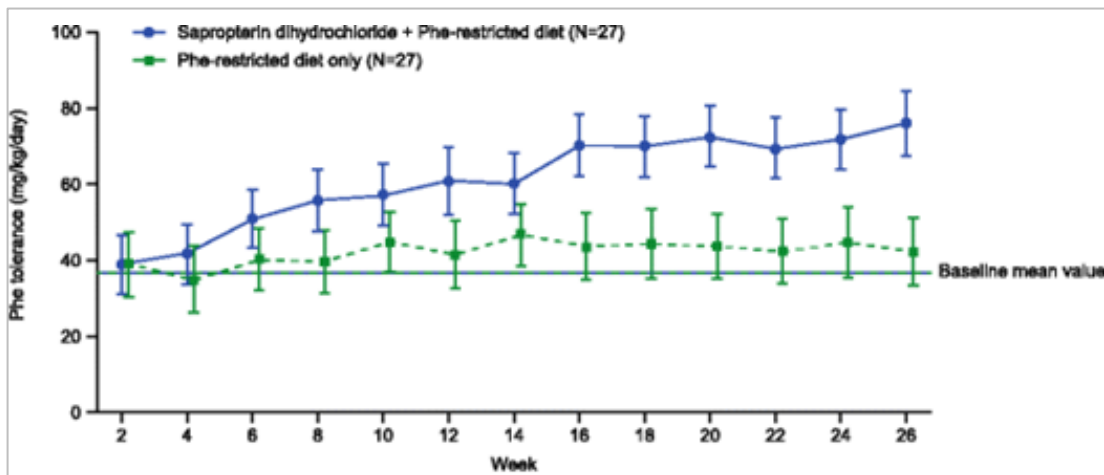
⇒ **Modélisation de la pharmacocinétique de population (popPK)**

Elle a été réalisée à l'aide de NONMEM® (logiciel mis au point pour la modélisation pharmacocinétique de population) et d'approches de modélisation et d'évaluation standard. Les co-variables, notamment l'âge, le poids et le sexe, ont été évaluées à l'aide d'une méthodologie standard afin de déterminer si ces facteurs étaient prédictifs de la pharmacocinétique de BH4. Le modèle final a ensuite été utilisé pour calculer les paramètres d'exposition et déterminer l'exposition par rapport aux patients adultes atteints de PCU (77).

### c) Résultats

#### Tolérance alimentaire à la phénylalanine après 26 semaines :

Les résultats obtenus de l'étude montrent qu'au total **109 enfants**, tous sexes confondus et âgés de **moins de 4 ans**, présentaient une **phénylcétonurie ou une hyperphénylalaninémie bénigne répondant à BH4** avec une **bonne observance du traitement alimentaire**.



**Fig. 6** – Tolérance alimentaire moyenne ajustée pour la phénylalanine (en *mg/kg/J*) (78)

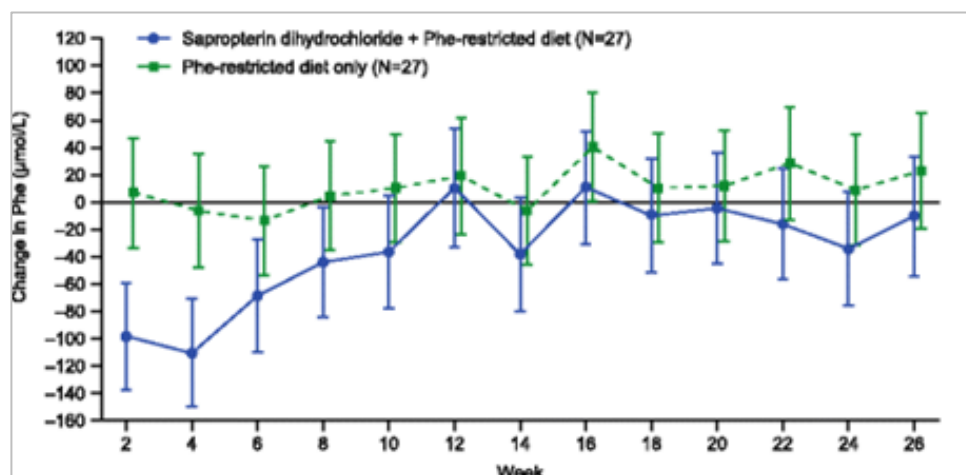
Les barres d'erreur représentent des *intervalles de confiance* à 95%.

Les résultats observés dans la population en **ITT (Intention to treat – Intention de traiter)** sont cohérents et ont été obtenus à la suite d'une analyse complémentaire sur l'absorption de phénylalanine. **56 patients** ont été traités de façon randomisée avec de la **saproptérine orale à 10 mg/kg/jour** et avec un **régime restreint à la phénylalanine** ou uniquement avec un régime restreint en phénylalanine pendant **26 semaines**. Il y avait 27 patients dans le groupe traité par saproptérine associé à un régime restreint en phénylalanine et 29 patients dans le groupe sous régime seul.

À la **26<sup>ème</sup> semaine** d'étude, la **tolérance alimentaire moyenne** ajustée pour la phénylalanine était **plus élevée dans le groupe soumis à un régime restreint en phénylalanine associé à la saproptérine** par rapport au groupe recevant uniquement un régime.

La tolérance basée sur la **tolérance alimentaire** à la phénylalanine rapportée dans le journal de consommation était de **75,7 mg/kg/J** contre **42,0 mg/kg/J**. Une différence similaire a été

rapportée dans la population per protocole. La tolérance basée sur la **phénylalanine prescrite** était de **80,6 mg/kg/J** contre **50,1 mg/kg/J**. La tolérance moyenne à la phénylalanine était de **30,5 mg/kg/J** supérieure à celle du groupe sous régime seul.



**Fig. 7** – Variation moyenne de la phénylalanine par rapport au départ (en  $\mu\text{mol/L}$ ) (78)

Les barres d'erreur représentent des *intervalles de confiance à 95%*.

Dans le groupe soumis à un **régime restreint en phénylalanine**, les **concentrations sanguines en phénylalanine** dans la population en ITT étaient **stables dans le temps**, avec une **augmentation moyenne de 23,1  $\mu\text{mol/L}$**  à la **26<sup>ème</sup> semaine**.

Dans le **groupe traité par saproptérine associé à un régime restreint en phénylalanine**, les **concentrations sanguines en phénylalanine** ont **diminué de 110,7  $\mu\text{mol/L}$**  à la 4<sup>ème</sup> semaine et sont progressivement revenues à des concentrations similaires à celles du groupe sous régime à restriction, reflétant une **augmentation de la consommation de phénylalanine et de la tolérance à la phénylalanine**.

**Innocuité à la phénylalanine** : Le **profil d'innocuité de la saproptérine** a été mesuré **tous les mois** ; il était **acceptable et en adéquation** avec celui qui avait été observé durant les études sur des enfants plus âgés.

### **Concentrations sanguines en phénylalanine :**

**À la 26<sup>ème</sup> semaine**, les concentrations sanguines en phénylalanine étaient similaires dans les deux groupes, avec **300,1  $\mu\text{mol/L}$**  dans le groupe traité par *saproptérine associé à un régime restreint en phénylalanine* et **343,3  $\mu\text{mol/L}$**  dans le groupe *sous régime restreint uniquement*.

La **différence de concentration ajustée** entre les 2 groupes était d'environ **33,2**  $\mu\text{mol/L}$ . Il est important de noter que les patients devaient maintenir des valeurs de concentrations sanguines en phénylalanine comprises entre  $\geq 120$  à  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$  ; par conséquent, aucune des différences notées dans les concentrations sanguines de phénylalanine n'étaient anticipées.

La proportion de patients dont les concentrations sanguines en phénylalanine étaient **comprises entre 120 et 360  $\mu\text{mol/L}$**  tout au long de l'étude était plus importante dans **le groupe traité par saproptérine associé à régime restreint à phénylalanine** ( $n = 9/27$  ; 33,3%) en comparaison avec le groupe qui devait uniquement suivre un régime restreint en phénylalanine ( $n = 3/29$  ; 10,3%). **21** patients sur **27 (77,8%)** traités par la saproptérine et **15** sur **27 (55,6%)** étant uniquement sous régime alimentaire restreint en phénylalanine présentaient une concentration sanguine en phénylalanine  $\geq$  **au seuil de 120  $\mu\text{mol/L}$**  établi.

Cependant, très peu de cas de concentrations inférieures aux seuils normaux ont été observés au cours de l'étude. Les concentrations en phénylalanine de taches de sang séché étaient inférieures à celles des taches de sang veineux.

#### **Modification de la tolérance alimentaire à la phénylalanine par rapport aux valeurs de référence :**

La **variation moyenne de la tolérance alimentaire à la phénylalanine** entre le début de l'étude et la dernière observation de tolérance a été évaluée dans chaque groupe de traitement. Le changement moyen du début à la 26e semaine chez les patients recevant de la **saproptérine associée à régime restreint à phénylalanine** était de **36,9 mg/kg/J** ( $\pm 27,3$ ). Le changement moyen par rapport aux valeurs initiales chez les patients recevant uniquement un **régime alimentaire restreint en phénylalanine** était de **13,1 mg/kg/J** ( $\pm 19,6$ ).

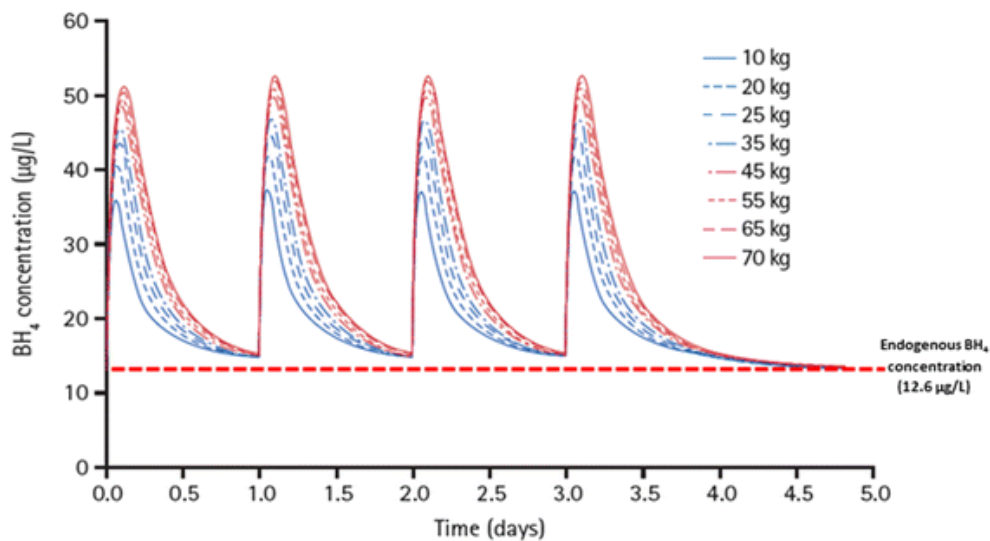
#### **Analyses pharmacocinétiques :**

**52 patients** possédant un ou plusieurs échantillons pharmacocinétiques ont été inclus dans l'**analyse pharmacocinétique de population** et **54 patients** ont été inclus dans l'**analyse de sécurité**. Une technique de **modélisation non linéaire à effets mixtes** a été utilisée, en suivant un **modèle à un compartiment** avec une **entrée de premier ordre** après un décalage dans le temps et une **élimination de premier ordre** muni d'un **composant de concentration en BH4**

*endogène de base*. Le comportement pharmacocinétique à bascule dans lequel l'effet du poids était important a permis de mieux décrire le **profil pharmacocinétique**.

Le modèle comprenait des termes décrivant la *variabilité entre sujets* sur la **clairance apparente (CL/F)** et le **volume de distribution apparent (V/F)** ainsi que leur *corrélation*. L'estimation finale des paramètres de modèle était de **2780 L/h** pour CL/F, de **3870 L** pour V/F et de **0,234 h<sup>-1</sup>** pour **K<sub>a</sub>**. Même après l'ajout du poids dans le modèle pharmacocinétique, **une variabilité significative entre les sujets dans CL/F et V/F persistait**, ce qui soutenait une approche adaptative du traitement individuel.

La courbe de concentration en fonction du temps simulée après l'administration de **10 mg/kg/J de saproptérine** montre que **les concentrations de saproptérine restent au-dessus des concentrations de BH<sub>4</sub> endogènes (12,6 µg/L)** estimées par le modèle pour l'intervalle posologique chez des patients de poids différents.



**Fig. 8** - Courbes de concentration/temps simulées pour des patients de divers poids après administration de saproptérine à 10 mg/kg/J (78)

Dans l'ensemble, **l'exposition est comparable dans tous les groupes d'âge**, bien que le nombre de patients dans tous les groupes d'âge soit faible. L'exposition chez les patients pédiatriques était inférieure à l'exposition attendue chez les adultes, sur la base des profils concentration-temps simulés suivant la dose de 10 mg/kg/J sur une plage de poids corporels.

Cette analyse montre que **les concentrations restent au-dessus de la concentration endogène en BH<sub>4</sub>** pendant un intervalle posologique quotidien. La concentration endogène en BH<sub>4</sub> a été fixée à une concentration inférieure à celle d'une personne non atteinte de phénylcétonurie.

### **Développement neuro-moteur et paramètres de croissance :**

La plupart des patients des deux groupes de traitement avaient un **développement neuro-moteur normal**, y compris une **motricité fine**, une **motricité globale**, le **langage** et des **fonctions personnelles et sociales normales**, et il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement dans les jalons de développement neuro-moteur au départ, à 12 et 26 semaines.

Les patients des deux groupes de traitement présentaient des **paramètres de croissance stables**, notamment l'**IMC**, la **taille**, le **tour de taille maximal occipital-frontal** et le **poids**. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement pour aucun des paramètres de croissance.

### **Conclusion de l'étude :**

L'ajout de saproptérine à un régime alimentaire restreint en phénylalanine a été bien tolérée et a entraîné une amélioration significative de la tolérance à la phénylalanine chez les **enfants de moins de 4 ans présentant une phénylcétonurie sensible à BH<sub>4</sub> ou une hyperphénylalaninémie légère** par rapport à une thérapie limitée en phénylalanine.

La pharmacocinétique de la saproptérine chez les patients âgés de moins de 4 ans est décrite de manière adéquate par un modèle à un compartiment et privilégie l'administration d'une **posologie quotidienne avec ajustement en fonction du poids**.

Les données recueillies durant l'essai SPARK ont mené à l'approbation par l'UE de **KUVAN®** pour une utilisation chez des **patients atteints de phénylcétonurie sensible à BH<sub>4</sub> ou d'hyperphénylalaninémie légère et âgés de moins de 4 ans**, ce qui modifiera la gestion du traitement de ce sous-groupe de patients durant la première semaine de vie (78).

**PARTIE 3 : ETAT DES LIEUX ET  
PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA  
RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES**

## I) État des lieux de la recherche clinique sur les maladies rares

### 1) Chronologie évolutive de ces 30 dernières années

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

La mise en place d'un programme d'identification de gènes mutés, la localisation de ces gènes sur les chromosomes et l'association de ces anomalies à des symptômes a permis de faire des avancées majeures en termes de diagnostic et de prise en charge des maladies rares (79).

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

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

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

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

- Les *incitations à la recherche* et au développement de médicaments orphelins mais aussi à leur commercialisation qui ont été mises en évidence dans le règlement sur les médicaments orphelins ont eu un impact positif sur la volonté des industriels à développer des médicaments curatifs pour les maladies rares.



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

Depuis la mise en place de ce règlement européen sur les médicaments orphelins, on a constaté qu'**entre 2000 et 2008 les investissements de R&D ont triplé**. Ils sont passés de 158 millions d'euros à 490 millions d'euros, ce qui montre une volonté des industriels à lancer des projets de recherche pour le traitement des maladies rares (80).

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

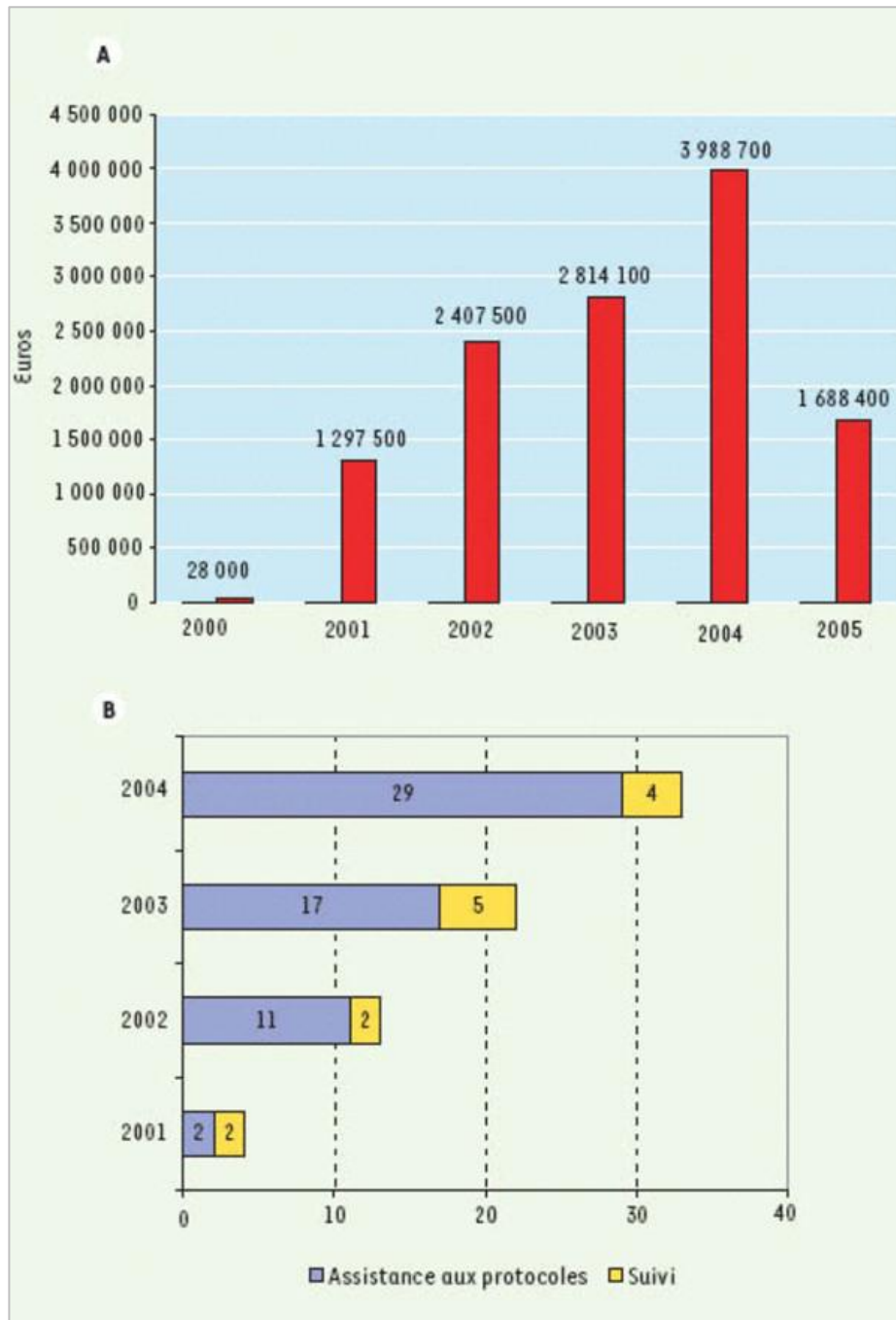
En **2002**, l'ANSM (anciennement Afssaps) a décidé de mettre à disposition la liste des essais cliniques en cours pour développer des médicaments orphelins (81). Les entreprises du médicament (LEEM) décident de créer un groupe Maladies Rares pour améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients (82).

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

Entre **2001 et 2003**, les maladies rares constituent un enjeu prioritaire de santé publique et surtout au niveau des **programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC)**. Les maladies rares sont considérées comme étant l'une des 5 priorités de la loi relative à la politique de santé publique du **9 août 2004**, ce qui a permis la mise en œuvre du 1<sup>er</sup> plan national maladies rares en **2005**, pour la période **2005-2008**.

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

**charges pour les structures de recherche et d'assistance à la rédaction des protocoles d'étude** se traduit par les diagrammes suivants :

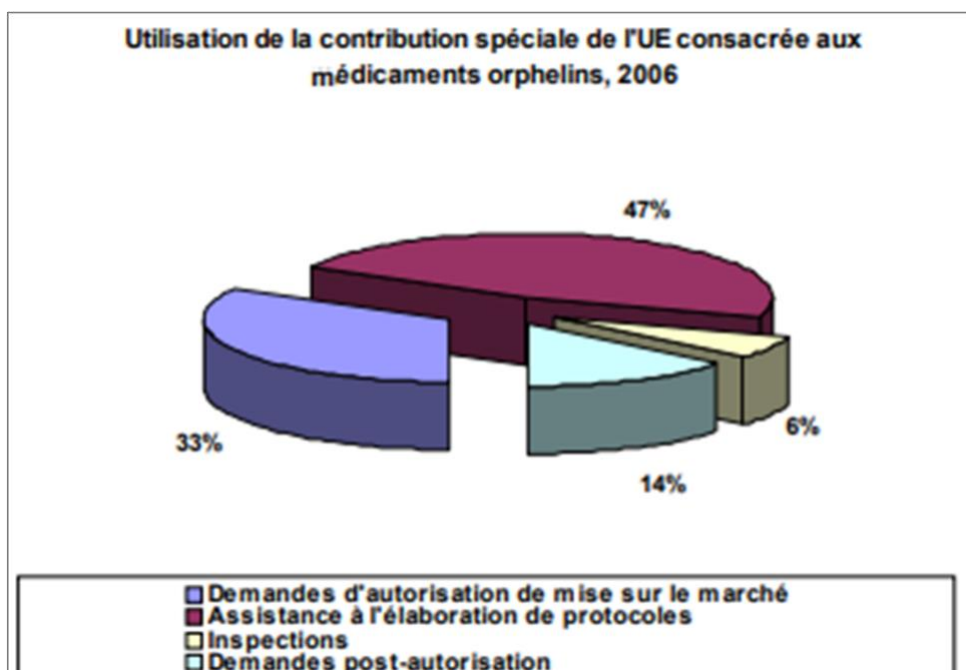


**Fig. 9** – Contribution financière de l'Union Européenne: (83)

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

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

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



**Fig. 10** - Utilisation de la contribution de l'UE pour les médicaments orphelins en 2006 (83)

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

En 2009, il y a eu la publication d'une recommandation 2009/C 151/02 à l'initiative du Conseil de l'UE. Cette publication porte sur le fait de **mener une action au sein de l'UE pour améliorer la mise à disposition des médicaments orphelins pour les patients**. Il a donc été recommandé à chaque pays membre de l'UE d'élaborer un plan pour les maladies rares avant 2013, avec 4 domaines spécifiques à traiter : le diagnostic, l'optimisation des soins,

l'information du public et des professionnels de la santé et la durabilité des actions mises en place pour améliorer le traitement des malades (84).

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

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

En **avril 2011**, la CE crée l'**IRDiRC** pour favoriser la recherche de thérapies innovantes et le développement de nouveaux médicaments pour les maladies rares. L'objectif était que 200 nouvelles thérapies soient mises sur le marché d'ici 2020. À l'heure actuelle ce quota n'a pas encore été atteint.

La mise en place du 2<sup>ème</sup> plan national maladies rares pour la **période 2011-2014** a également été une initiative marquante en termes de prise en charge des maladies rares.

Au cours de l'année **2012**, la CE a désigné son **1000<sup>ème</sup> médicament orphelin**, ce qui confirme l'efficacité des mesures incitatives qui ont mises en place dans la législation de 1999 sur les médicaments orphelins (85).

En **2013**, lors de la 150<sup>ème</sup> réunion du COMP, on constate qu'il y a eu plus de **1200 désignations de médicaments orphelins** en termes d'assistance au protocole, d'études cliniques en pédiatrie et de développement clinique en vue d'une AMM (86). On enregistre une **augmentation du nombre de médicaments orphelins avec 200 nouvelles thérapies** depuis 2012.

En **2015**, il y a eu la création de 23 filières de santé maladies rares (FSMR) qui travaillent activement dans la formation des professionnels de la santé, l'amélioration de la prise en charge des patients et l'innovation en matière de traitements pour ces maladies. Pour l'année **2016**, on note une augmentation de 46% de nouveaux médicaments orphelins (87). Cette évolution montre un avancement dans le traitement de certaines maladies rares et permet d'être plus optimiste pour la recherche et le développement de nouveaux traitements innovants.

En **2017**, environ 26 nouveaux médicaments sont considérés comme étant hautement innovants en Belgique par la **Commission de remboursement des médicaments (CRM)** instituée au sein de l'**INAMI**. Ces médicaments ont été admis au remboursement sur la base de **5 critères** :

- L'efficacité,
- L'utilité,
- Les effets indésirables,
- L'applicabilité,
- Le confort d'utilisation.

Parmi ces médicaments, on constate que les médicaments de classe 1 et les médicaments orphelins ont prouvé leur valeur avec de réels bénéfices cliniques. Les huit demandes de remboursement soumises pour des médicaments orphelins ont été acceptées (88).

Le **4 juillet 2018**, il y a eu l'annonce du 3<sup>ème</sup> plan national maladies rares par le ministère des solidarités et de la santé et la ministre de la recherche. Il s'agit cette fois d'un plan organisé autour de 5 ambitions et 11 axes (89). L'objectif de ce plan reste inchangé par rapport aux précédents ; on retrouve toujours le fait de vouloir structurer les actions menées dans la lutte contre les maladies rares et un accès aux soins préventifs et curatifs pour les malades.

## **2) Améliorations constatées en recherche sur les maladies rares**

### ***a) Rapports d'évaluation des plans nationaux maladies rares***

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

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

## Rapport d'évaluation du 1<sup>er</sup> plan national maladies rares (2005-2008) : (90)

Le 1<sup>er</sup> PNMR a permis d'améliorer certains aspects de la recherche sur les maladies rares. Le budget pour ce premier plan était le plus faible et certaines actions ont pu aboutir à des résultats concluants tandis que d'autres n'ont pas permis d'obtenir les résultats attendus.

Les **constatations** qui en ont découlé sont :

- La création de **131 centres de références** et de plus de **500 centres de compétence** ;
- La mise en place d'une **aide pour les laboratoires** dans la réalisation d'interventions ou d'actions biologiques complexes ;
- La création par les centres de référence de **20 protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** avec une potentielle aide méthodologique de la HAS ;
- L'amélioration de l'information des patients et des professionnels de la santé avec la création de la plateforme **Orphanet** qui est la transposition d'une base de données sur les maladies rares en un site portail accessible à tous, y compris aux personnes ayant un déficit visuel ;
- Le financement de **100 projets de recherche avec un budget de 26 millions d'euros** ;
- Le lancement de travaux au niveau européen → le ministère de la santé a décidé de faire des MR une priorité. Progression de 2 dossiers : les réseaux européens de référence et l'élaboration des recommandations européennes.

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

## Rapport d'évaluation du 2<sup>ème</sup> plan national maladies rares (2011-2014) étendu jusqu'en 2016 : (91)

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

De nombreux constats d'amélioration ont été fait par le biais de cette évaluation, notamment au niveau de la mise en place des activités de recherche avec des financements publics spécifiques

et de financements émis par les associations de patients qui se mobilisent pour faire avancer la recherche dans leurs maladies.

Lors de l'évaluation du 2<sup>ème</sup> PNMR par le HCSP, les **améliorations constatées** ont été les suivantes :

- La **création de 23 filières de santé maladie rares** en 2014, financées par le fonds d'intervention régional attribué aux ARS pour un montant de **15,6 millions d'euros** ;
- Le passage progressif du dépistage néonatal d'un **mode associatif** à une **intégration dans les CHU des grandes régions** dans le cadre d'une politique nationale de service public,
- L'organisation de l'offre de soin en filières a permis de faciliter la cohésion entre le secteur sanitaire et le secteur médico-social.
- **Diminution de l'errance diagnostique** depuis quelques années.

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

#### **Chiffres de l'enquête observatoire des maladies rares 2015 :**

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

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

De nouveaux **PNDS** ont été élaborés depuis 2015 et actuellement on compte **120 PNDS** publiés sur le site de la **HAS**. Le dernier PNDS à avoir été publié date du **14 février 2019** et porte sur le **lymphoedème primaire**, une maladie rare qui se caractérise par une aplasie, une hypoplasie ou une dysplasie du réseau lymphatique.

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

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

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

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

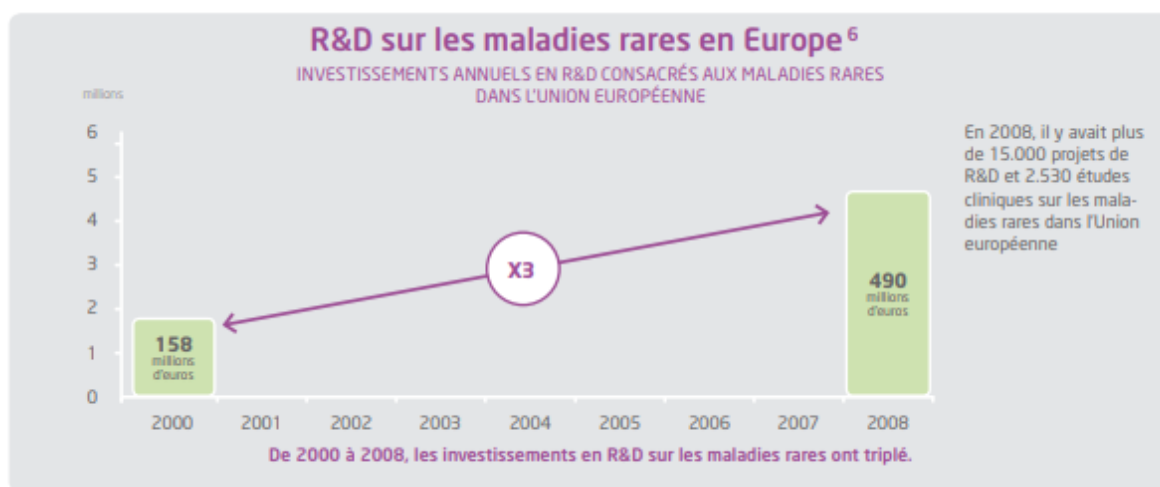
Les autorités et les acteurs de santé espèrent voir de nouvelles avancées dans le rapport d'évaluation du **3<sup>ème</sup> plan national maladies rares** lorsque sa période d'application sera arrivée à terme en **2022**.

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

Depuis la mise en place du **règlement 141/2000 relatif au développement des médicaments orphelins**, plusieurs améliorations ont été constatées. Cela s'explique principalement par les mesures incitatives qui ont été énoncées dans ce règlement pour motiver les chercheurs et les



professionnels de la santé en général, à s'investir dans la découverte de nouveaux traitements pour les maladies.

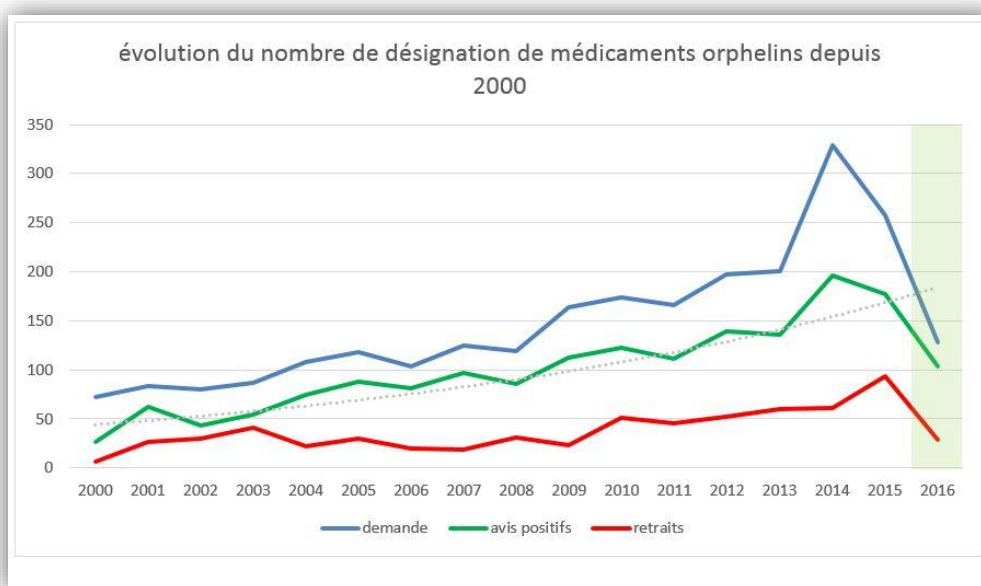


*Fig. 11* – R&D sur les maladies rares en Europe

Les **investissements en R&D**, le **nombre de médicaments éligibles et désignés au statut orphelin**, la **distribution de ces médicaments en Europe** et la **facilitation des processus de demande d'AMM et de rédaction des protocoles d'étude par les autorités** sont autant de domaines qui ont connu une nette évolution depuis plus d'une dizaine d'années.

La première observation qui peut être faite est **l'augmentation considérable des démarches de recherche pour le développement de médicaments orphelins**. Les avantages législatifs et les opportunités d'innovations que représentent actuellement les médicaments orphelins ont commencé à fortement susciter l'intérêt des industriels.

**Les investissements annuels en R&D ont triplé** au niveau des structures de recherche depuis la mise en place de la réglementation sur les médicaments orphelins en 2000. **Les essais cliniques sur les maladies rares se multiplient et augmentent de façon croissante**. Les chercheurs sont engagés dans la lutte contre les maladies rares et motivés à développer de nouveaux traitements. On observe également une **augmentation croissante du nombre de demandes de désignation orpheline** chaque année. En 10 ans, plus de 728 médicaments ont été répertoriés et 60 ont reçu une autorisation de mise sur le marché (43).



**Fig. 12** - Evolution du nombre de désignations de médicaments orphelins depuis 2000 (92)

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

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

Dans le secteur des biotechnologies, **les incitations financières** octroyées aux petites et moyennes entreprises ou aux entreprises de plus grande ampleur ont accentué **la motivation des industriels à prendre des risques** et à se lancer dans le **développement de médicaments destinés au traitement des maladies rares**.

Le problème du financement est généralement écarté lorsqu'un laboratoire entreprend de développer une **molécule qui cible une maladie très rare** et donc par conséquent une « petite

cible » avec un nombre de patients limité, en France et dans d'autres pays de l'UE avec les **aides financières** pouvant être obtenues par l'intermédiaire de **structures de financement publiques ou privées** et le fait que le laboratoire n'aura pas ou très peu de concurrence sur le marché s'il se concentre sur le développement d'un médicament orphelin destiné au traitement d'une maladie très rare. Cette particularité peut constituer une sorte de challenge pour les industriels qui y verront un **retour sur investissement potentiellement intéressant** dans la mesure où l'essai clinique serait concluant.

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

#### **Sélection et financement des projets de recherche :**

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

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

#### **Amélioration du quotidien des personnes malades :**

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

## **Formation des professionnels de la santé :**

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

On compte **5 universités** qui sont partenaires de cette initiative : **Université de Strasbourg, Université de Lille 2, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), Université Lyon 1, Aix-Marseille Université**. L'objectif de cette formation est de transmettre des connaissances importantes sur toutes les étapes nécessaires à la recherche sur les maladies rares et au développement de thérapies innovantes.

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

Le **19 décembre 2018**, l'arrêté royal du **6 décembre 2018** relatif au *remboursement des médicaments orphelins et des spécialités pharmaceutiques remboursables dans le cadre d'une maladie rare* a été publié et est entré en vigueur le **1<sup>er</sup> janvier 2019** (93). Cette initiative est une évolution considérable dans le cadre de la facilitation de l'accès à des thérapies innovantes pour les malades.

Lorsque l'on effectue un **bilan des résultats obtenus grâce à la mise en place de mesures législatives européennes et de plans successifs**, on s'aperçoit que la recherche sur les maladies rares a beaucoup évolué en comparaison avec un état des lieux qui aurait pu être fait dans les années 90, juste avant la décision des autorités compétentes de considérer les maladies rares comme étant un problème majeur de santé publique. Plusieurs changements significatifs restent attendus dans ce domaine, notamment au niveau de la détection de ces maladies pour une prise en charge précoce afin d'améliorer le quotidien des patients avec leur maladie.

## II) Les évolutions possibles en recherche sur les maladies rares

### 1) Solutions envisagées pour le développement de médicaments orphelins

La France est souvent considérée comme pionnière en termes de prise en charge des maladies rares en Europe, les structures de financement publiques et privées s'organisent chaque année pour lancer ou répondre à des appels à projets et la mise en place de **PNMR** depuis **2005** a permis d'effectuer des avancées considérables dans le domaine des maladies rares.

Le succès du développement de thérapies innovantes pour traiter les maladies rares dépend de plusieurs facteurs dont le fait d'**agir en coordination** et de bien **cadrer les actions menées**. Les associations de malades, les institutions spécialisées dans la prise en charge de patients atteints de maladies rares, les registres de patients, les chercheurs et les praticiens hospitaliers doivent tous agir en symbiose pour **améliorer le système de soin et le traitement de ces pathologies qui sont souvent handicapantes voire mortelles** pour les sujets qui en sont atteints. À l'heure actuelle **seulement 5% des maladies rares** dans le monde **disposent d'un traitement**.

#### Pistes d'améliorations pour le développement de médicaments orphelins :

En **2011**, à la suite de l'enquête recherche d'Alliance Maladies Rares, environ **71%** des associations ayant participé à l'enquête avaient estimé que la principale difficulté rencontrée dans la recherche sur les maladies rares est **le manque de financement**. L'enquête révèle également que **85%** d'entre elles aimeraient **obtenir des informations précises sur les organismes qui financent les essais cliniques** et sur leurs procédures de financement.

**Le problème du financement des études cliniques** subsiste pour les professionnels de la santé et les malades. Ce problème est considéré comme étant le plus important car pour pouvoir faire de la recherche et développer de nouvelles thérapies innovantes, il faut un budget et un cadre. Le financement de la recherche clinique sur les maladies rares en France fait intervenir de nombreux acteurs au niveau public et privé, tels que l'**Inserm** et le **CNRS** par exemple qui procurent des fonds pour prendre en charge les structures de recherche, le matériel, les locaux et rémunérer les professionnels de la santé en charge de l'encadrement des essais.

Lors de la journée dédiée aux maladies rares le **29 février 2018**, les associations de malades « **Alliances maladies rares** » et « **AFM-Téléthon** » se sont plaint de **l'absence de visibilité que les centres de référence maladies rares ont sur leur dotation budgétaire**, car les hôpitaux hébergeant ces centres ne sont pas obligés de communiquer le montant des financements attribués aux coordonnateurs des centres de référence. Le problème est que les hôpitaux peuvent utiliser le budget destiné aux centres de référence pour couvrir **les frais de structure de l'hôpital**. Ces frais **s'élèvent parfois à plus de 30% du budget** selon l'hôpital (94).

Les **responsables des filières de santé maladies rares** sont également préoccupés par ce problème car **les budgets consacrés à la recherche clinique sur les maladies rares sont souvent affectés à d'autres postes dans 40% des centres dédiés** à la recherche et au développement de médicaments orphelins. Un budget de **89 millions d'euros** est attribué aux centres de références répartis sur le territoire pour pouvoir mettre en place des études cliniques et développer de nouveaux médicaments orphelins. Cela fait **environ 140 000 à 360 000 euros par an pour chaque centre**. Si ce budget n'est pas utilisé à bon escient, la recherche en faveur des maladies rares n'évoluera pas.

Les ressources financières destinées aux maladies rares devraient donc être **contrôlées de façon rigoureuse avec un suivi exhaustif** des dépenses effectuées permettant de vérifier que les financements fournis ne sont utilisés à d'autres fins par les hôpitaux d'hébergement de ces centres.

À l'heure actuelle, lorsqu'une étude clinique est financée par des structures privées, elle a généralement tendance à être plus **axée sur les bénéfices** potentiels qui pourront être faits durant la phase de retour sur investissement, que sur **l'amélioration de la santé publique** et de la **qualité des soins dispensés aux patients**.

Pour remédier à ce problème, on pourrait envisager de **créer des programmes de financement d'essais cliniques axés sur la pratique avec des fonds publics**. Plusieurs essais cliniques sur les maladies pédiatriques ou les maladies rares bénéficient déjà de financements par des fonds publics, ce qui permet de générer des preuves scientifiques tangibles sachant que l'étude est menée dans le but principal de découvrir des traitements efficaces et novateurs. Ces

**programmes de financement** pourraient être **inclus dans un nouveau texte réglementaire** encadrant les essais cliniques sur les maladies rares par exemple.

**Augmenter la visibilité des maladies rares**, car le manque de visibilité constitue un obstacle majeur au diagnostic des maladies et à la recherche de traitement. Une des solutions envisagées par les autorités de santé est de financer la mise à jour du site internet Orphanet pour permettre son expansion et l'ajout de nouvelles maladies rares dans la classification avec un code Orpha. Selon une **enquête sur l'accès aux médicaments orphelins** menée par **EURORDIS** en **2007**, la majorité des pays ayant une faible population doivent attendre beaucoup plus longtemps avant de pouvoir avoir accès aux médicaments orphelins et dans d'autres pays ayant un PIB assez important, seuls quelques médicaments orphelins sont accessibles. Pour prévenir ce problème, les industries du médicament et les dirigeants universitaires aimeraient qu'il y ait la **mise en place d'une évaluation scientifique commune de la valeur clinique ajoutée des médicaments orphelins**, mais également que des dispositions soient prises pour la fixation des prix des médicaments orphelins et la gestion des incitations.

La fixation des prix devra se faire dans des conditions qui permettront d'**homogénéiser et de faciliter les décisions de tarification et de remboursement au sein des Etats-membres**. **Développer des moyens de financement** pour la **mise à jour** de la plateforme d'informations **Orphanet**, destinée à devenir la source d'informations préférentielle sur les maladies rares pour les professionnels de la santé et les personnes concernées par ces pathologies.

**L'accès aux plateformes de séquençage haut débit** reste difficile pour les patients malgré les actions qui ont été planifiées dans le PNMR 2 pour diminuer l'errance diagnostic des maladies rares et accélérer la prise en charge des malades. Pour la 1<sup>ère</sup> fois en France, le séquençage haut débit a été inclus par une équipe de génétique médicale de la fédération hospitalo-universitaire **TRANSLAD** (en **Bourgogne, Franche-Comté**) dans les pratiques de diagnostic clinique.

Entre **juin 2013** et **juin 2016**, environ **416 patients** ont pu bénéficier d'un **séquençage haut débit pangénomique** (**WES – Whole Exome Sequencing**). Parmi ces patients, **25% ont pu être diagnostiqués en moins de 6 mois** ce qui est une avancée considérable dans le domaine du diagnostic des maladies rares.

Grâce à la conservation des données bio-informatiques issues du séquençage des échantillons de ces patients, les résultats ont pu être réanalysés chaque année sans avoir besoin de refaire de

nouveaux prélèvements sanguins ou de se déplacer jusqu'au centre. En définitive 5,2% de patients supplémentaires ont pu obtenir un diagnostic pour leur maladie rare (95).

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

**L'élargissement du DNN à d'autres maladies rares en France** pouvant être dépistées dès la naissance permettrait d'améliorer la prise en charge des maladies rares. En **2011**, la HAS avait recommandé d'ajouter le dépistage du **déficit en MCAD** aux 5 maladies qui sont déjà dépistées à la naissance. Le **déficit immunitaire combiné sévère (SCID)** est une autre maladie rare qui devait également être ajouté au DNN. Cependant, l'ajout du dépistage de ces 2 maladies et leur mise en place n'ont toujours pas été opérés au sein des structures dédiées.

Le **12 novembre 2018**, lors de la conférence de l'Alliance maladies rares (Care'18), **Frédéric Huet**, le président de la **Société française de Dépistage Néonatal (SFDN)**, avait répondu (je cite) : « *Ces deux maladies devraient faire l'objet à court terme d'une généralisation d'un dépistage néonatal en France si les moyens nécessaires sont mis en œuvre* ». Une réponse pour le moins vague, mais qui alimente l'espoir de voir ces 2 maladies ajoutées aux standards de dépistage néonatal en **2019** (96).

L'AFM-Téléthon a voulu attirer l'attention sur le **retard considérable** qu'affiche la France en matière de DNN des maladies rares, à l'occasion de la **12<sup>ème</sup> journée internationale des maladies rares** qui s'est tenue le **28 février 2019**. La comparaison a été faite avec **d'autres pays à travers le monde qui dépistent déjà plus d'une dizaine voire une vingtaine de maladies rares à la naissance**. On peut par exemple citer la Belgique qui dépiste 11 maladies dans la région flamande et 13 maladies en Wallonie (97).

Le fait de poser un diagnostic le plus tôt possible sur une maladie rare permet d'accélérer la prise en charge des patients, voire de les traiter lorsque cela est possible. L'évolution rapide des techniques de séquençage va permettre d'améliorer le dépistage des maladies rares et les procédures de DNN.

Un **Plan « France médecine génomique 2025 »** a été lancé en **2016** pour permettre un accès facilité aux outils et aux plateformes de séquençage. Deux plateformes (Paris et Lyon) sur les



douze plateformes devraient être fonctionnelles prochainement avec pour objectif de réduire l'errance diagnostique et d'accélérer la prise en charge des malades (98).

**Développer les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** rapidement et de façon **coordonnée entre professionnels de la santé** pour faciliter le diagnostic et la prise en charge de patients atteints de maladie rare.

La rédaction d'un **PNDS** et sa publication offrent des informations précieuses concernant les médicaments prescrits hors-AMM et leurs prescriptions considérées pertinentes par les filières de santé maladies rares et les centres de référence maladies rares.

Les **PNDS** permettent d'optimiser les pratiques de développement des médicaments orphelins en aidant les chercheurs à améliorer le déroulement des essais cliniques dans lesquels des patients atteints de maladies rares ont été inclus car ils vont aider à cibler les molécules à étudier. Développer des **PNDS** permettra sur le long terme **d'améliorer le financement des traitements et l'accès à l'innovation pour les patients pouvant en bénéficier.**

Les **23 filières de santé maladies rares (FSMR)** dont on dispose actuellement ont été mises en place en **2014-2015** dans le cadre du **2<sup>ème</sup> PNMR**, pour coordonner plusieurs acteurs de la prise en charge des maladies rares en créant un réseau entre ces différents acteurs. Les **FSMR** sont généralement composés de plusieurs **CRMR** soutenus par un réseau de **CCMR**.

Leurs **principales missions** sont les suivantes :

- Coordonner les actions de recherche translationnelle, clinique et fondamentale ;
- Identifier les modalités de prise en charge adaptées pour chaque patient ;
- Organiser les pratiques de prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale ;
- Organiser la collecte des données cliniques biologiques dans une optique de qualité et de veille épidémiologique
- Développer l'enseignement et l'information au sujet des maladies rares.

**Mettre en place des mesures incitatives pour les FSMR** dans le but de les motiver à développer des actions de coordination entre le secteur sanitaire et le secteur médico-social, serait une solution effective pour faire évoluer la compréhension que l'on a des maladies rares et la recherche de traitements.

Les **FSMR** ont donc un **rôle central dans la prise en charge des malades** car ils s'occupent de la coordination des actions menées à plusieurs niveaux. Dans le but de stimuler les FSMR, il pourrait être intéressant de leur allouer des aides financières avec des mesures incitatives qui

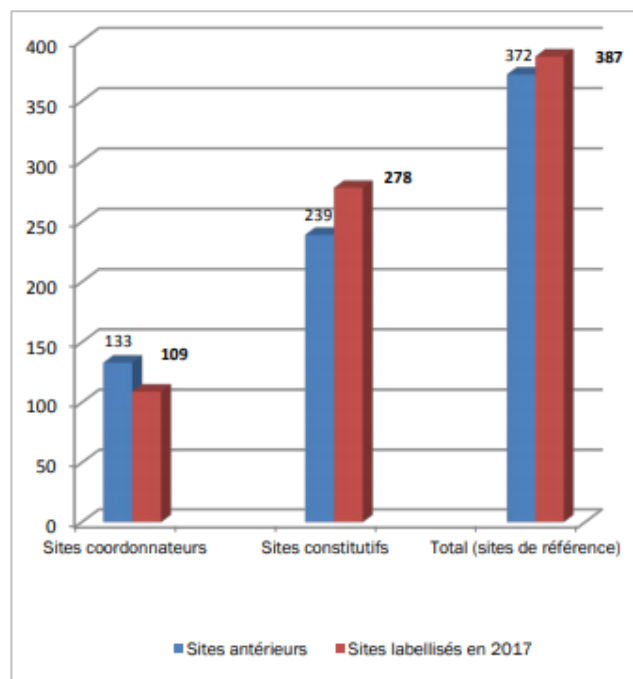
faciliteraient la réalisation de leurs projets et des diverses actions dont elles sont responsables (42).

Les **CRMR** sont des structures **spécialisées dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares**. Ils sont **engagés dans la recherche et la formation des professionnels de la santé** pour les aider dans leur démarche et les guider dans la prise en charge des malades. Les CRMR ont été mis en place dans le cadre du 1<sup>er</sup> PNMR. Ils étaient au nombre de **131** et avaient été labellisés pour la première fois sur la **période 2004-2008**.

Les missions des CRMR sont :

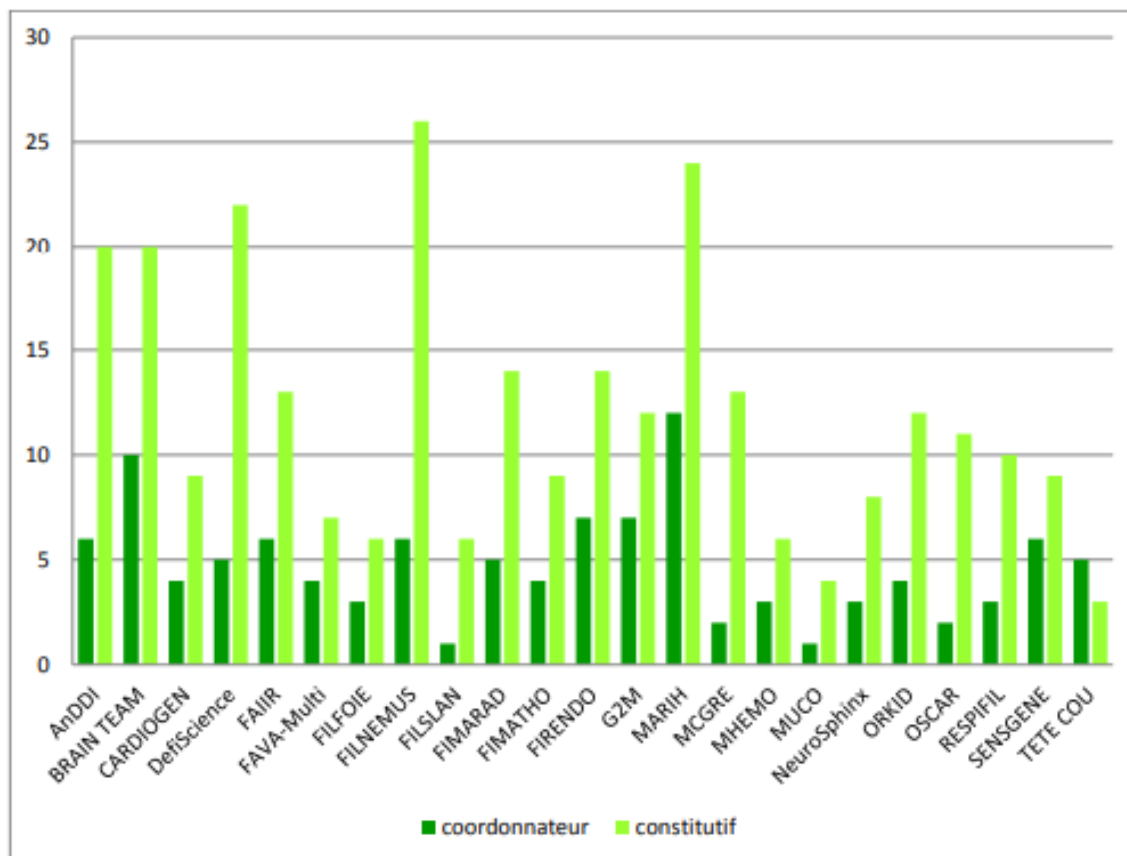
- **La coordination,**
- **L'expertise,**
- **La recherche,**
- **L'enseignement et la formation.**

Ils peuvent être **mono-sites** (site coordinateur) ou **multi-sites** (un site **coordonnateur** et un ou plusieurs sites **constitutifs**) et sont associés avec la ou les **FSMR** de rattachement qui leur sont associés pour cibler les actions mises en place concernant la prise en charge des malades et l'organisation de la recherche.



**Fig. 13** – nombre de CRMR avant et après la labellisation de 2017 (42)

Depuis la **campagne de labellisation de 2017**, **387** sites ont été labellisés avec **109** d’entre eux qui étaient des sites coordonnateurs et les **278** autres, des sites constitutifs. En **9 ans**, le nombre de CRMR a presque triplé sur le territoire français. A noter qu’un site **coordonnateur** d’un **CRMR** peut également être **constitutif** d’un ou plusieurs autres **CRMR** et un site **constitutif** peut aussi l’être pour plus d’un **CRMR**.



*Fig. 14* – Nombre de CRMR par FSMR après la labellisation de 2017 (42)

Le fait d’associer plusieurs **CRMR** à une ou plusieurs filières différentes peut être **bénéfique pour le brassage d’informations interprofessionnelles de santé et la prise en charge des patients**. Cependant, **la répartition en filière et en centre de référence manque de clarté**. L’organisation reste de toutes ces parties reste compliqué. Il serait donc intéressant d’essayer de **clarifier d’avantage les missions des CRMR** pour qu’ils puissent être en mesure d’optimiser la mise en œuvre de leurs actions, en ajoutant des précisions aux **6 missions annexes** qu’ils sont censés accomplir :

- Faciliter le diagnostic et mettre en place une stratégie de prise en charge thérapeutique pour les maladies rares ;

- Elaborer et diffuser des protocoles de prise en charge en coordination avec la **HAS** et l'**UNCAM** ;
- Coordonner les travaux de recherche et faire de la veille épidémiologie en association avec l'**InVS** ;
- Participer à la formation et l'information des professionnels de la santé, des patients et leur famille, en association avec l'INPES ;
- Coordonner les réseaux sanitaires et médico-sociaux (99).

Le fait de clarifier ces missions et de **structurer l'organisation des FSMR et des CRMR** pourrait améliorer efficacement les projets de recherche autour des maladies rares. Les autorités compétentes pourraient par exemple essayer de faire en sorte qu'un CRMR ne soit relié qu'à une seule et unique filière et que les missions de « coordination » et de « constitution » des CRMR soient clairement définies pour chacun des centres.

**Mettre en place des incitations financières pour la recherche sur les maladies rares sur d'autres continents**, en Afrique par exemple et dans les zones n'entrant pas dans le champ d'application de la législation actuellement en vigueur sur les médicaments orphelins.

La prochaine étape sera de faire en sorte que les patients puissent **avoir accès plus facilement aux médicaments orphelins dans le monde entier** et en particulier dans les pays pauvres, sans avoir besoin d'importer des génériques développés en Europe à partir de spécialités qui sont encore protégées par des brevets.

**Réaliser des essais cliniques dans les pays émergents et les PED** est l'une des solutions envisagées par les industriels pour développer des thérapies innovantes dans le domaine des maladies rares. Les industriels et les infrastructures de recherches et développement des pays industrialisés essayent de plus en plus de développer des médicaments dans les PED et plusieurs raisons les poussent à vouloir réaliser des essais cliniques en dehors des pays développés. **L'augmentation de la concurrence des petits acteurs de la recherche**, la **pression sur les prix dans les pays développés**, les problèmes liés à la protection de la propriété intellectuelle qui empêchent les industriels de développer certaines molécules avant que les brevets ne soient arrivés à expiration.

### **Dans les pays émergents et les PED :**

Pour améliorer la prise en charge des maladies rares et le développement de médicaments dans les PED, il faudrait **adopter des textes réglementaires spécifiques aux PED** en adaptant les directives aux conditions de vies dans chacun de ces pays. Il serait intéressant d'envisager la **création de structures dédiées à la pharmacovigilance et au recueil des EIG** pour améliorer le déroulement des études et éviter de passer à côté de problèmes graves liés à des thérapies de mauvaise qualité qui auraient été développées dans des conditions non conformes aux exigences requises pour assurer l'innocuité du médicament pour les malades.

La **création d'instances réglementaires pour l'ensemble des PED** pourrait aussi être envisagée, en mettant en place un **système de consensus entre ces pays**. **Le fait d'établir un consensus entre les PED** serait un moyen de coordonner les initiatives de recherche clinique dans ces pays et de faciliter l'accès local à des médicaments de qualité mais aussi à des génériques qui auront été développés sur place à l'aide de moyens financiers et d'un cadre réglementaire.

Ces instances seront donc en mesure d'évaluer les protocoles de recherche et de contrôler le déroulement des essais dans ces pays.

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

Le développement de médicaments innovants est également facilité dans les PED car il y a moins de concurrence sur le marché et les maladies rares y sont nombreuses. Les possibilités d'innovations y sont donc intéressantes. Le cumul de tous ces facteurs représente une motivation supplémentaire pour les structures souhaitant développer des thérapies pour les maladies rares en occident ou dans les pays du sud.

Il y a une urgence sanitaire dans plusieurs pays à endémie en Afrique et pour certaines maladies rares qui sont retrouvées spécifiquement dans ces pays, il y a un besoin grandissant de trouver des traitements.

Nous avons l'exemple du **virus Ebola**, à l'origine d'une maladie rare et très virulente qui entraîne la **mort dans 40 à 80% des cas**. Il sévit actuellement en **Afrique de l'Ouest** et en **Afrique centrale**. Quelques jours après la contamination par ce virus, on observe l'apparition d'une **fièvre hémorragique virale** se traduisant chez l'hôte par des **hémorragies interne et externe** et une **défaillance multi-viscérale**.



*Fig. 15* – Virus Ebola (100)

L'**épidémie de 2014** en **Afrique de l'Ouest** a été la plus meurtrière de l'histoire de la maladie depuis sa découverte en **République Démocratique du Congo (RDC)** en **1976**, avec plus de **11 300 morts**.

Les chercheurs ont développé des thérapies avec des anticorps et des antiviraux dirigés contre le virus. Les traitements dont on dispose actuellement pour l'éliminer consistent en plusieurs **médicaments expérimentaux** ayant obtenu une **approbation dans certains PED** dont la RDC. Le **remdesivir (DS-5734)**, un antiviral, en fait partie. Cet antiviral a obtenu une **autorisation** par les autorités compétentes en République Démocratique du Congo pour un **usage compassionnel** dans le cadre du protocole **MEURI (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions)** en 1<sup>ère</sup> intention en cas d'épidémie mais est toujours à l'état d'étude en Europe et en Afrique.

Depuis **août 2018**, une nouvelle épidémie d'**Ebola** sévit en RDC. Il s'agit de la **10<sup>ème</sup> épidémie** depuis la découverte du virus. Le **24 novembre 2018**, le ministère de la santé publique de la

RDC a annoncé le début d'essais cliniques contrôlés et randomisés sur les 5 molécules autorisées en usage compassionnel en RDC, dont le remdesivir (101). **L'utilisation de ces molécules hors-AMM a permis d'observer leurs premiers effets sur le virus**, une opération qui a entraîné leur **étude dans le cadre d'un essai clinique réglementé**.

**L'approbation de molécules expérimentales est plus courante dans les PED et les zones à endémie** à cause du manque de traitement efficace pour certaines **maladies** qui sont souvent **mortelles**. L'utilisation de **médicaments expérimentaux** dans le cadre d'un **usage compassionnel** intervient généralement en dernier recours dans des circonstances particulières mais généralement dans des cas d'extrême urgence (crises sanitaires, danger de mort), si la pathologie est grave voire mortelle et qu'elle **ne dispose pas encore de traitement autorisé** pour la guérir ou si elle est incurable.

La réglementation en recherche clinique dans les PED n'a pas encore été structurée et harmonisée par des textes de lois pouvant unifier les initiatives et les pratiques de recherche clinique. Cependant, il y a eu **l'adoption d'une réglementation plus stricte sur la propriété intellectuelle et un début d'adaptation des lignes directrices** discutées lors des Conférences Internationales d'Harmonisation (ICH) sur les bonnes pratiques cliniques pour les PED. Une initiative supplémentaire qui **encourage la globalisation des essais cliniques**.

## **2) Le Brexit : Conséquences pour les maladies rares**

La sortie officielle du Royaume-Uni de l'UE (**Brexit**) se rapproche à grand pas. Elle est supposée avoir lieu officiellement le **29 mars 2019** mais actuellement aucun accord de retrait n'a été approuvé entre l'UE et le Royaume-Uni.

Depuis **février 2019**, une polémique agite la presse britannique concernant le report du Brexit à 2021 pour laisser le temps au Royaume-Uni de négocier des accords commerciaux avec l'UE et se préparer au changement en douceur. La 1<sup>ère</sup> a émis le fait que d'ici le **12 mars 2019** il y aurait probablement un autre vote des députés sur l'accord du Brexit, cependant l'évolution de la situation reste incertaine pour le moment (102).

Après le referendum de **juin 2016** qui a eu lieu en Grande-Bretagne en faveur du **Brexit**, de nombreuses villes de l'UE se sont proposées comme candidates pour accueillir le nouveau siège de l'Agence Européenne du Médicament. Finalement c'est **Amsterdam** qui **l'a remporté** suite

à un vote très serré en **novembre 2017** face à Milan. L'engouement suscité par ce changement de siège et la volonté des pays de l'UE d'accueillir l'EMA vient du fait que cela représente un avantage économique considérable, tout d'abord parce que les membres du personnel vont devoir déménager avec leur famille à Amsterdam pour pouvoir reprendre leurs fonctions au sein de l'Agence et aussi parce que sa présence attire de nombreux visiteurs professionnels chaque année.

Le ministre de la santé néerlandais a remis le **9 janvier 2019** aux responsables de l'Agence les clés des locaux provisoires dans lesquels l'EMA s'installera. Celle-ci était basée à Londres depuis 1995. La nouvelle Agence siègera donc dans des locaux provisoires à Amsterdam pendant plusieurs mois lorsque le Royaume-Uni aura officiellement quitté l'UE (103).

L'impact du Brexit sur les soins de santé en Europe a été mesuré par une étude publiée par « **The Lancet** », une revue scientifique médicale britannique. Dans cette étude, il est fait mention des **Réseaux Européens de référence (ERN)** et de leur inquiétude concernant les accords réciproques de prise en charge entre l'UE et le Royaume-Uni, ainsi que les conséquences post-Brexit de la perte de ces mesures. Les ERN ont pour objectif de faciliter l'accès aux soins de santé pour les patients atteints de maladies rares et le Brexit pourrait constituer un obstacle à la poursuite de leurs actions (104).

### **Effets sur la santé :**

Si l'**accord de retrait** entre l'UE et le Royaume-Uni est **approuvé**, la prise en charge des soins médicaux à l'étranger par le biais de la carte européenne d'assurance maladie sera maintenue jusqu'au 31 décembre 2020. L'évolution de la situation par la suite dépendra de ce qui aura été spécifié dans les accords futurs entre l'UE et le Royaume-Uni.

Dans le cas où **aucun accord** n'est signé **entre les deux parties**, le Royaume-Uni quittera l'UE et les droits européens dont les voyageurs pouvaient bénéficier jusqu'à présent au Royaume-Uni ne s'appliqueront plus (105).

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



## **Conséquences pour les patients atteints de maladies rares :**

EURORDIS a confirmé sa volonté de poursuivre la collaboration avec **Rare Disease UK** et **Genetic Alliance**. L'objectif est d'éviter que les patients souffrant de maladies rares pâtissent de ce changement (106).

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

### *Les médicaments*

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

Concernant *les substances actives* : leur importation du Royaume-Uni implique l'attestation par le pays importateur (Royaume-Uni) de **l'équivalence des bonnes pratiques de fabrication** applicables à l'établissement concerné à celles en vigueur dans l'UE. Cela implique également que l'établissement de fabrication fait l'objet d'inspections régulières, répétées et inopinées. À savoir que tous les établissements faisant venir une substance active du Royaume-Uni, se doivent de s'enregistrer auprès de l'ANSM en tant qu'importateur et en avoir obtenu l'autorisation.

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

### *Les essais cliniques*

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

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

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

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

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

ceux des essais multinationaux menés lorsque le Royaume-Uni était le seul EM de l'UE/EEE devront être publiés sur EudraCT (107).

À partir de la date de retrait du Royaume-Uni, ces règles s'appliqueront aux importations au sein de l'UE pour tout ce qui concerne les médicaments expérimentaux provenant du Royaume-Uni. La date de sortie et les accords entre l'UE et le Royaume-Uni sont toujours en discussion ; pour l'instant le Brexit est provisoirement reporté au **30 juin 2019** (108).

### **3) Vers de nouvelles mesures réglementaires en Europe**

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

La plupart des sujets qui préoccupent les autorités et les soignants concernant les maladies rares ont été abordés succinctement et certaines mesures ont pu aboutir, tandis que la mise en application d'un bon nombre d'autres mesures énoncées dans ces plans n'a pas encore vu le jour.

Concernant la conduite d'essais cliniques, la plupart du temps certains **biais** peuvent être introduits **dans le protocole** par certaines structures de recherche **en faveur des entreprises qui sponsorisent leurs essais cliniques**. Il peut également y avoir des **biais de publication des résultats**. Ceux-ci peuvent être diffusés de façon partielle en évitant de publier les résultats qui ont été défavorables lors de l'essai. Désormais, la réglementation en vigueur oblige les structures à mettre à disposition les résultats de la totalité des essais cliniques pour réduire les biais qu'il pourrait y avoir dans le cadre des études cliniques.

L'une des mesures qui pourraient être prise en Europe serait **le renforcement de la réglementation concernant les conflits d'intérêts dans les études** pour que les protocoles de recherche soient rédigés indépendamment de toute influence pouvant compromettre la véracité

des résultats des études menées. Il pourrait par exemple y avoir des mesures qui imposeraient la **validation du protocole par un représentant des autorités compétentes**. Ce dernier aura pour rôle de contrôler chaque étape de rédaction pour vérifier qu'il n'y ait pas de **biais en faveur de la structure de financement** dans le cas où il s'agit d'un financement privé.

En **2002** aux **Etats-Unis**, des résultats ont été publiés concernant **deux essais axés sur le changement des pratiques cliniques** et financés par le **National Institute of Health (NIH)**. Ces deux essais étaient le « *Women's Health Initiative Trial* » et le « *ALLHAT Trial* » et portaient respectivement sur **l'impact négatif des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause** et sur la comparaison de différentes classes d'antihypertenseurs pour démontrer que **les diurétiques thiazidiques apportaient des bénéfices supérieurs aux autres antihypertenseurs en termes de prévention cardiovasculaire**. Les résultats de ces essais ont permis de changer les pratiques cliniques de nombreuses femmes en améliorant la santé publique en parallèle. Ils ont également généré des bénéfices estimés à plusieurs milliards de dollars.

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

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

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

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

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

La mise en place de moyens publics important consacrés au financement de programmes d'essais cliniques non commerciaux (ou académiques) a déjà été faite dans plusieurs pays, la **Belgique** par exemple, avec **la loi belge du 7 mai 2004**, qui énonce d'ailleurs des dispositions pour la mise en œuvre d'essais cliniques non commerciaux. Celles-ci sont inscrites dans l'article 2 (point 15°) et l'article 31 de ladite loi (109).

En **France**, la conduite d'essais cliniques non commerciaux peut se faire par des **organismes publics de recherche**, des **universités**, des **établissements de santé publique et privée** mais peut aussi être menée par toute personne physique ou morale qui souhaite effectuer une recherche dans un but **non lucratif** (110).

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

Le **règlement européen pour les médicaments orphelins** a fait ses preuves à plusieurs niveaux, notamment avec l'**augmentation des initiatives de recherche**, du **nombre de désignation au statut orphelin** et l'**élaboration de nouveaux PND** qui ont permis d'améliorer la compréhension et la prise en charge des maladies rares. Cependant, à l'heure actuelle, seulement 5% des maladies rares ont un traitement et de nombreux efforts restent encore à faire pour espérer une augmentation drastique de ce pourcentage en développant des thérapies innovantes pour guérir ou arrêter la progression de ces maladies.

La création d'un **portail central pour l'ensemble des pays membres de l'UE** a permis d'harmoniser les pratiques de recherche, en commençant par l'introduction d'**une seule autorisation par essai clinique pour l'ensemble des EM prenant part à l'essai**. La demande

d'autorisation est **introduite par le promoteur de l'essai clinique dans un seul « EM rapporteur »** qui se chargera de son évaluation. L'EM rapporteur va évaluer la demande de façon **centralisée** et transmettra son avis au promoteur et aux autres EM concernés.

L'**autorisation** est **unique pour l'ensemble des EM** et l'obtention d'une autorisation s'applique à tous les EM dans lesquels l'essai clinique sera mené. Cette nouveauté permettra d'accélérer la conduite des essais cliniques au sein de l'UE et les **procédures administratives** qui sont souvent **très longues** et entraînent un retard au niveau de la poursuite des essais cliniques.

Un **nouveau règlement européen relatif aux médicaments à usage humain, vétérinaire et pédiatrique est entré en vigueur le 28 janvier 2019**, le vingtième jour suivant sa publication au JO de l'UE. Il s'agit du **règlement (UE) 2019/5** du Parlement européen et du Conseil du **11 décembre 2018**. L'UE souhaite harmoniser et simplifier les procédures de soumission des demandes d'autorisation et l'évaluation des essais cliniques en Europe (111).

La mise en place de ce **nouveau règlement pour le développement des médicaments en Europe** est une **initiative intéressante** pour accélérer le développement de traitement pour les maladies rares. De légères modifications sont apportées au **règlement (CE) no 726/2004** relatif aux médicaments à usage humain, telles que le remplacement de certains termes retrouvés dans le **règlement n°726/2004**, mais les autorités compétentes n'y ont pas ajouté de **nouvelles mesures incitatives pour les industriels**, ni de mesures réglementaires spécifiques concernant la **visibilité des dotations budgétaires** par les gérants des centres de référence maladies rares.

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

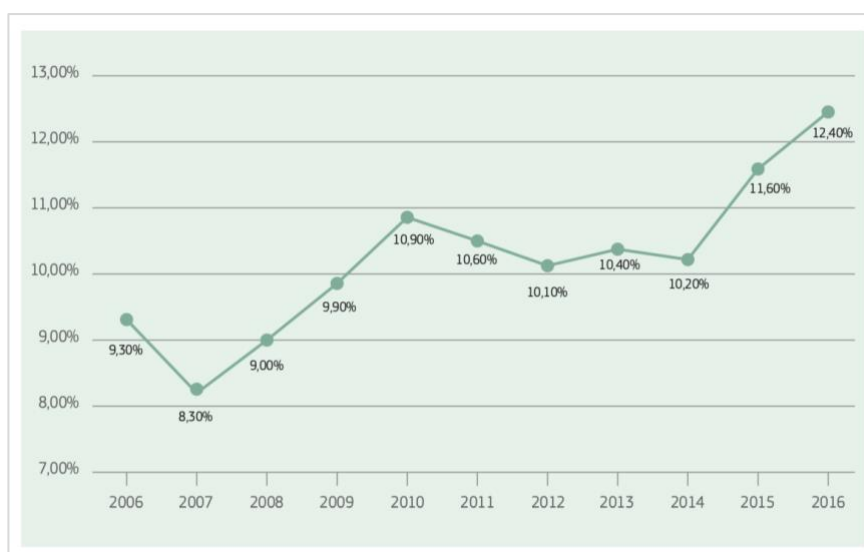
### III) Les maladies rares en pédiatrie : perspectives d'évolution

#### 1) Les essais pédiatriques en comparaison aux essais mondiaux

Depuis plusieurs années, les constatations faites sur l'utilisation non conforme de médicaments destinés à l'adulte au sein de la population pédiatrique ont motivé les autorités à définir un cadre réglementaire pour faciliter la prise en charge et le soin des enfants atteints de maladies rares ou d'autres types d'affections.

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

L'enregistrement des essais cliniques dans les bases de données européennes telles que le site internet « **Clinicaltrials.gov** », permet d'obtenir des informations sur les études cliniques menées dans le monde entier et leur proportion. Les **financements** de ces études cliniques peuvent être **privés et publics**. Clinicaltrial.gov permet d'avoir accès à une **base de données très complète** car il recense la quasi-totalité des essais cliniques de médicaments expérimentaux qui sont actuellement menés à travers le monde.



**Fig. 16** – Évolution de la proportion des essais cliniques pédiatriques

(Source : EudraCT database)

Entre 2007 et 2016, la **proportion d'essais cliniques** publiés dans EudraCT auxquels participaient des enfants a **augmenté de 50%**, passant de **8,30%** à **12,4%** (*fig.16*). Aujourd'hui, à l'heure actuelle, il y a au total **263 953 essais cliniques mondiaux** en cours d'investigation sur clinicaltrial.gov dont **53 389** sont des **essais cliniques pédiatriques**. En calculant le pourcentage d'essais cliniques pédiatriques sur la totalité des essais cliniques menés dans le monde, on obtient une proportion de **20,2 % d'essais cliniques** pour le développement de molécules exclusivement **destinées à la population pédiatrique**.

Il y a donc **1/5<sup>ème</sup> des essais menés actuellement dans le monde** qui vont permettre le développement de médicaments destinées à traiter des enfants, ce qui représente une **proportion considérable** si l'on tient compte de l'état de la recherche clinique en pédiatrie avant l'adoption du règlement pédiatrique. **La proportion d'essais cliniques pédiatriques a presque doublé à nouveau** par rapport au **12,4%** de 2016. Cette évolution reflète bien la motivation des industriels à développer des médicaments pour traiter les enfants.

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

## **2) Améliorations constatées en recherche pédiatrique**

### **Quelques chiffres : médicaments pédiatriques**

Le règlement pédiatrique a eu des répercussions considérables sur le développement de médicaments à usage pédiatrique en Europe. **La recherche et le développement de médicaments pédiatriques font désormais partie du développement de médicaments à usage humain**, en prenant en compte toutes les tranches d'âge au sein de cette population.

La recherche en pédiatrie s'est largement améliorée depuis une dizaine d'années et on le constate au niveau des chiffres recueillis depuis l'adoption du règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du **12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique**.



	Procédures centralisées soumis à la réglementation	Procédures nationales (DCP, MRP)	Total
Nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP)	10	3	13
Nouvelles IP pour les produits déjà autorisés	18	12	30
Nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie (produits déjà autorisés)	3	6	9

**Tableau 10.** – Nouvelles thérapies pédiatriques approuvées entre 2007 et 2011 (112)

Entre **2007** et **2011**, il y a eu **10** nouvelles AMM accordées par **procédures centralisées** avec des indications pédiatriques et **3** autres par **procédures nationales** (procédure par reconnaissance mutuelle – **MRP** et procédure décentralisée – **DCP**). Un total de **13 nouvelles thérapies** qui permettront de traiter les patients en pédiatrie.

Concernant les produits ayant déjà obtenu une autorisation pour traiter la population adulte, **30 nouvelles indications pédiatriques** ont été approuvées. Pour **18** d’entre elles il y a eu une validation par **procédure centralisée** et pour les **12** autres, une AMM par **procédure nationale a été délivrée**. Il y a également eu le développement de **9 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la population pédiatrique** pour des médicaments qui étaient déjà autorisés ; **3** d’entre elles ont été acceptées par **procédures centralisées** et les **6** autres par **procédure nationales**.

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

règlement pédiatrique EU				
↓				
Number of subjects in clinical trials in Europe	2007	2010	2011	2012 9% of CT
Preterm newborns (< 0 d.)	0	82	2 281	1 712
Newborns (0-27d.)	0	169	1 105	1 172
Infants and toddlers (1m - < 2 y.)	21	351	2 788	3 141
Children (2 y. - <12 y.)	181	2 055	10 325	20 677
Adolescents (12 y. - <18 y.)	111	2 861	9 054	13 193
<b>Total paediatric population</b>	<b>313</b>	<b>5 518</b>	<b>25 553</b>	<b>39 895</b>
Number of paediatric trials	355	379	334	332

**Tableau 11.** – Nombre d’enfants recrutés dans les essais cliniques entre 2007 et 2013 (112)

Concernant le **nombre d’enfants ayant été recrutés dans des essais cliniques par tranches d’âge** entre **2007** et **2012**, on remarque que, depuis l’adoption du règlement pédiatrique, leur nombre a considérablement augmenté. Le changement se voit principalement au niveau des prématurés qui jusqu’en **2007** n’étaient pas inclus dans les essais cliniques. Ce chiffre a augmenté de façon considérable, passant de **82 prématurés** en **2010** à plus de **2200 prématurés** inclus dans des essais cliniques en **2011**.

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

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

L’avantage est que les **PIP** sont développés dans plusieurs domaines thérapeutiques différents, avec **12% de PIP pour les maladies infectieuses**, **10% en oncologie** et **9%** pour

**L'endocrinologie et les maladies métaboliques.** Cependant, **la majorité des PIP achevés** se situe en **immunologie et en rhumatologie (14%)**, au niveau des **maladies infectieuses (14%)** et pour finir au niveau des **maladies cardiovasculaires et les vaccins (10%)**.

**L'oncologie, l'endocrinologie et les maladies métaboliques ne représentent que 7% des PIP achevés.** Concernant les récompenses promises aux industriels pour la soumission de PIP et leur achèvement, les chiffres suggèrent que seulement **55% des PIP achevés bénéficient d'une récompense.** Cette récompense consiste généralement en une prolongation du CCP. Il faut noter qu'il y a eu plusieurs cas de sur- et de sous-compensations, ce qui peut constituer un frein dans le développement de médicaments pédiatriques pour certains acteurs de la recherche qui peuvent dès lors voir ce système comme n'étant pas totalement abouti. Le pourcentage de PIP achevés et ayant reçu une récompense n'est pas forcément représentatif de la **charge morbidité** (quantification du décès ou de la perte d'activité humaines pour cause de maladie ou d'incapacité) en pédiatrie, car la recherche en pédiatrie est souvent motivée par le développement de médicaments chez l'adulte et s'il n'y a pas de développement de nouvelles molécules chez l'adulte il n'y aura pas de PIP élaboré, ce qui signifie qu'il n'y aura pas de nouveaux traitements destinés aux enfants.

Le nombre de **PIP ayant obtenu une approbation des autorités de régulation** était **supérieur à 1000** en 2017 et 131 d'entre eux ont pu être complétés. Au cours des trois dernières années, **plus de 60% des PIP approuvés ont été réalisés.**

**Le nombre de médicaments pédiatriques disponibles a augmenté de 5 à 10%** depuis quelques années. Cependant, les pratiques de prescription et les délais de prise de décision de remboursement à l'échelle nationale ont tendance à freiner la mise à disposition de ces thérapies.

Le règlement a permis **d'augmenter le nombre de professionnels de la santé disposés à prescrire de nouvelles thérapies.** Ce changement provient du manque de spécialités pédiatriques existantes sur le marché et de la réticence des soignants à prescrire des médicaments non conformes à un usage pédiatrique. Les prescriptions se font à condition que le médicament ait obtenu une approbation des autorités compétentes et en fonction des indications respectives de chaque spécialité.

La disponibilité des thérapies pédiatriques s'est considérablement améliorée, en rhumatologie ou dans le champ des maladies infectieuses infantiles par exemple. La rhumatologie pédiatrique est un secteur qui a d'ailleurs longtemps été marginalisé, mais avec l'avènement des traitements pour les enfants atteints de pathologies rhumatologiques, la recherche dans ce domaine attire de plus en plus les industriels.

L'EMA essaie également de réduire le nombre de reports d'exécution de certaines parties des PIP reçus par l'Agence. Lorsque les préoccupations éthiques et les questions de sécurité n'ont pas été traitées, la mise en pratique de certaines parties du PIP peuvent être reportées, ce qui retarde la mise à disposition de traitements innovants pour une utilisation chez l'enfant.

Ce retard s'explique par le fait que les nouvelles mesures réglementaires impliquent que le développement des médicaments destinés à l'adulte et à l'enfant se font de manière concomitante.

Le règlement pédiatrique a eu un impact significatif sur le développement de médicaments destinés à l'adulte en permettant le développement de nouveaux médicaments contre le cancer. 7 molécules ont été développées dans le cadre d'un PIP pour traiter le gliome de haut grade, le rhabdomyosarcome, l'astrocytome et la leucémie aigüe lymphoïde.

Pour stimuler le développement de thérapies innovantes en pédiatrie, le règlement pédiatrique a mis en place le concept d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) ; elle ne concerne que le développement de molécules exclusivement pédiatriques. Le PUMA octroie au fabricant une protection de dix ans sur le marché qui empêche le développement de générique.

A l'heure actuelle, il n'y a que 3 PUMA qui ont été accordés, un chiffre qui est loin de répondre aux attentes. L'EMA a approuvé plus de 20 PIP en vue de l'obtention d'une PUMA, cependant le nombre de PIP qui seront potentiellement achevés en vue de la commercialisation d'une nouvelle molécule ne peut pas encore être déterminé. L'EMA essaie de faire en sorte que le concept se développe pour augmenter le nombre de thérapies destinées à traiter les enfants atteints de maladies rares.

Nous savons que 75% des maladies rares touchent les enfants et que 80% d'entre elles sont d'origine génétique. La recherche sur les maladies rares en pédiatrie s'est nettement améliorée grâce au règlement et aux récompenses qui y sont énoncées. Traiter les maladies rares est

**une nécessité** à l'heure actuelle, surtout au niveau de la population pédiatrique qui en est la principale touchée.

### Coûts des médicaments pédiatriques

Le nombre de médicaments orphelins augmente de plus en plus sur le marché et les prix demandés par les firmes pharmaceutiques pour un traitement avec un médicament orphelin sont tellement élevés que l'assurance maladie ne peut plus les prendre en charge.

Le **règlement pédiatrique** impose aux industriels de **mener des recherches pédiatriques**, ce qui représente un **investissement supplémentaire** pour les structures de recherche. Cependant, les charges supplémentaires qui en découlent pour l'entreprise sont compensées par le système de récompense mis en place dans le règlement pédiatrique.

Les industriels peuvent bénéficier de **périodes de protection prolongées** pour leur permettre de couvrir les frais de développement pendant la phase de retour sur investissement après la commercialisation du médicament. La récompense est en rapport avec la recherche en elle-même. L'initiateur qui souhaite dès lors mener une étude sur une molécule potentiellement destinée à un usage pédiatrique bénéficiera de la récompense indépendamment des résultats de l'étude.

Il y a deux types de récompenses : la récompense **SPC** et la récompense **orpheline**. Ces deux récompenses sont distinctes et visent pas les mêmes objectifs. Cependant, elles permettent toutes deux de retarder la commercialisation de produits concurrents (72).

Entre **2006** et **2016**, les **dépenses liées à la consommation de médicaments** pour le traitement de **maladies rares** ont augmenté de façon drastique en **passant de 79 millions d'euros à 283 millions d'euros**.

On sait également que **9% du budget** total des médicaments de l'assurance-maladie ont été utilisés pour les médicaments orphelins en **2016**, alors que ce pourcentage n'était que de **2,5%** en **2006**. Cette augmentation se justifie par le fait que le nombre de nouveaux médicaments orphelins ne cesse d'augmenter et la plupart du temps il s'agit de thérapies innovantes ayant obtenu une AMM par procédure centralisée au sein de l'UE. Les **thérapies efficaces et**

**innovantes** bénéficient la plupart du temps d'un **fort taux de remboursement** par les organismes d'assurance maladie.

La majorité des **entreprises pharmaceutiques** bénéficiant de la **tarification libre** de leurs produits ont tendance à attribuer des prix extrêmement élevés à leur thérapie, ce qui a pour conséquence d'en rendre **l'accès difficile**.

Le fait que les assurances de santé remboursent efficacement les traitements onéreux destinés au traitement des maladies rares est d'une importance capitale pour les patients et le bon déroulement de la prise en charge de leur maladie (113).

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

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

La recherche clinique sur les maladies rares peut donc s'avérer **très rentable pour les industriels**, mais le prix des nouveaux médicaments orphelins sous brevet reste un problème pour les patients atteints de maladies graves et dans **l'incapacité financière de suivre un traitement onéreux sur le long terme**, lorsque celui-ci n'est pas pris en charge par les assurances de santé.

Les industriels justifient le **prix élevé** de leur médicament par le fait que développer un médicament pour une maladie qui est rare est **peu rentable**, malgré les aides et les incitations émanant du gouvernement et de l'UE pour la mise en place d'essais cliniques. **Les entreprises pharmaceutiques** estiment qu'elles **ne récupèrent pas les frais engagés** lors de la phase de retour sur investissement post-commercialisation à cause du faible nombre de patients

concernés par la maladie rare. Les laboratoires pharmaceutiques profitent de cet argument pour justifier le coût de leurs thérapies. D'autres tirent avantage du fait que les brevets de certains médicaments orphelins tombent dans le domaine public pour développer des **génériques de ces médicaments et les étendre à de nouvelles indications orphelines** et les commercialisent par la suite **à des prix plus élevés** sous un nouveau nom en tant que traitement pour les maladies rares. L'augmentation des prix dans ce cas de figure est injustifiée puisque le développement de ces génériques n'aura nécessité que peu d'investissements.

Les médicaments orphelins recopiés par ces laboratoires ont déjà traversé une phase de développement importante et les **risques** sont **faibles** pour les firmes pharmaceutiques qui les copient, donc **le prix de ces génériques, même s'ils sont utilisés pour de nouvelles indications orphelines, devrait normalement être plus faible**. En effet, certains médicaments peuvent servir à traiter plusieurs maladies rares, donc d'un point de vue de santé publique c'est une solution efficace pour traiter le plus de malades possibles. Cependant, les coûts de ces génériques font obstacle à la santé humaine pour les personnes atteintes de maladies rares (114).

Pour la première année de traitement, le coût total s'élève à environ **530 000 €** par patient pour une maladie rare et passe à **265 000 € par an**, ce qui représente un budget considérable, surtout pour les traitements qui sont à prendre à vie (115).

La **perte d'exclusivité pour un médicament orphelin** ou pour un médicament destiné au traitement d'affections communes entraîne une baisse des prix pouvant aller **jusqu'à -95%** avec une **baisse moyenne d'environ 50%** du prix de la spécialité de référence. Le développement de génériques permet d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares et facilite l'accès à l'innovation.

Le modèle économique le plus approprié serait celui qui permettrait aux traitements efficaces d'arriver sur le marché avec des prix qui peuvent **garantir à la fois la rémunération équitable des pharmaciens industriels et des autres acteurs** participant à la mise en place des essais cliniques et qui serait également gérable pour les systèmes nationaux d'assurance maladie.

Certains pays comme la **France**, l'**Allemagne** ou encore les **Pays-Bas** arrivent à rendre la grande majorité des médicaments orphelins disponible, accessible à presque tous les patients grâce au système de santé mis en place sur leur territoire.

## Déroulement des essais cliniques

### - Recrutement

Le nombre de participants dans une étude clinique est un facteur à prendre en considération, car il participe à la réussite de l'étude de par son importance au niveau de la **puissance statistique** de l'essai. Si le nombre de participants inclus dans un essai clinique est trop faible, il sera difficile, voire impossible, de montrer une **différence statistiquement significative** de l'effet du traitement étudié.

Lors du recrutement d'un malade dans une population pédiatrique, il faut tenir compte des spécificités pédiatriques associées :

- Les **tranches d'âge** concernées par le traitement doivent toutes être incluses dans l'étude clinique ;
- L'**acceptabilité** de l'enfant doit être prise en compte en ce qui concerne la douleur et la pratique d'actes invasifs par exemple ;
- La **faisabilité**, en rapport avec le mode de vie de l'enfant et ses obligations ;
- L'**assentiment** de l'enfant ;
- L'**information et le recueil du consentement éclairé** signé par les parents.

Le recrutement des enfants dans le cadre d'essais cliniques est désormais **encadré et surveillé par les autorités compétentes et les comités d'éthique** en charge de la sécurité des enfants dans les essais. Le droit de l'enfant est reconnu et sa participation à un essai se fait dans le respect de règles strictes et spécifiques.

### - Administration du médicament

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite déposer un PIP, il doit s'assurer que l'essai clinique sera mené sur les différentes sous-populations pédiatriques qui ont été définies pour souligner l'hétérogénéité de cette population. La physiologie d'un adolescent de 17 ans et d'un nourrisson ou d'un enfant de 6 ans ne sont pas les mêmes. Il est donc nécessaire de tenir compte des tranches d'âges dans la population pédiatrique (**Tableau 8.**) lors de la poursuite d'une étude clinique.



L'administration des médicaments dans les sous-populations pédiatriques pendant une étude clinique dépend surtout de l'âge et de la physiologie de l'enfant, par exemple il sera préférable d'administrer le médicament avec une formulation en « sirop » pour les plus petits et en « comprimé » pour les plus grands. Les préférences de l'enfant seront prises en compte lorsque cela est possible. L'objectif est de minimiser la gêne, l'appréhension ou la douleur chez l'enfant.

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

L'objectif de l'**EuPFI** est de résoudre les problèmes **scientifiques, réglementaires** et **technologiques** liés au développement de nouvelles formulations pédiatriques. L'EuPFI agit en **sensibilisant les acteurs de la santé** au fait de développer des formes pharmaceutiques améliorées et adaptées pour les enfants, en identifiant les problèmes de manque de connaissances sur le développement de formules galéniques adaptées et en encourageant les laboratoires pharmaceutiques à se lancer dans le développement de médicaments pédiatriques le plus tôt possible lorsqu'ils souhaitent développer une molécule potentiellement efficace pour traiter une maladie (116).

Le **comité consultatif pour les sciences pharmaceutiques et la pharmacologie clinique**, instauré au sein de la **FDA** avait décidé, lors d'une réunion destinée à discuter de la méthodologie et des posologies à appliquer dans les essais cliniques pédiatriques, que les **doses pour la population adolescente** (enfants âgés de **plus de 12 ans**) peuvent être déduites des données recueillies chez l'adulte sans avoir besoin d'effectuer des études pharmacocinétiques (PK) supplémentaires. Cependant, certains membres du comité préconisent plutôt d'adopter une approche en fonction du médicament concerné.

### 3) Vers une nouvelle réglementation pour les médicaments pédiatriques

En Europe, **chaque année**, on compte **6000 décès par cancer dans la population pédiatrique**. Il s'agit de la **principale cause de mortalité** par maladie au sein de cette population. Il est donc urgent de développer des thérapies pour pouvoir traiter ces cancers. Le cancer est considéré comme étant une maladie rare chez l'enfant et la plupart des maladies de l'enfant le sont également.

La comparaison de l'état de la recherche clinique en pédiatrie avant et après l'adoption du règlement pédiatrique montre une amélioration flagrante des pratiques et des initiatives de recherche pour soigner la population pédiatrique. **Les états possédant une législation spécifique au développement de thérapies en pédiatrie ont un nombre de nouvelles spécialités pédiatriques plus élevé** que celui dans les pays ne possédant aucun cadre réglementaire pour la recherche clinique pédiatrique. La population pédiatrique représente une large proportion de la population mondiale et les instances réglementaires ont saisi l'importance d'inciter les industriels à développer des thérapies efficaces pour guérir les enfants atteints de maladies rares et d'autres maladies au sein de cette population.

L'adoption d'un règlement a apporté un certain nombre de bénéfices à la recherche pédiatrique mais le processus de **mise sur le marché d'un médicament** en Europe est **long et onéreux**. Le **bilan** des apports de la mise en place du règlement pédiatrique a permis d'améliorer considérablement les initiatives de recherches dans la population pédiatrique. Cependant, il reste encore d'énormes progrès à faire pour pouvoir permettre à tous les enfants de bénéficier de soins au même titre que ceux qui sont destinés à une population adulte.

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

L'objectif principal de cette résolution est de permettre aux enfants atteints de maladies graves de bénéficier des meilleures thérapies, au même titre que celles qui sont destinées à l'adulte. Cette initiative a été motivée par le fait que les **dérogations** dont bénéficient les laboratoires pharmaceutiques avec le **report d'exécution de certaines parties de leur PIP** freinent considérablement l'accès à l'innovation pour les enfants malades.

Pour les industriels, ces reports se justifient par la nécessité d'études approfondies sur la molécule pour garantir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments pour une population pédiatrique (117).

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

Le **communiqué de presse** portant sur la **résolution** du Parlement européen proposait à la CE de réviser le **règlement (CE) N° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique** dans le but d'accroître les bénéfices pour les enfants atteints de cancer au Royaume-Uni et dans toute l'Europe (118).

Cette révision a été faite et apparaît à l'article 3 du **nouveau règlement (UE) 2019/5**. Les modifications apportées au règlement pédiatrique sont mineures et portent uniquement sur la modification du **paragraphe 3** de l'**article 49** relatif aux sanctions infligées en cas de non-respect du nouveau règlement.

La **mise en place d'un nouveau règlement pédiatrique** ou la modification de celui qui a été adopté pourrait apporter des bénéfices supplémentaires à la recherche clinique en pédiatrie. Les autorités compétentes pourraient par exemple réfléchir à l'adoption d'un règlement plus fourni au niveau des incitations pour les industriels.

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

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

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

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

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

La constatation de l'étendue des bénéfices de la nouvelle réglementation pédiatrique est progressive et d'autres améliorations sont encore à venir dans le domaine des maladies rares et du développement de médicaments pédiatriques. Les solutions proposées ci-dessus sont des exemples de mesures qui pourraient augmenter le nombre d'essais cliniques effectués au sein de la population pédiatrique et par conséquent augmenter les chances de trouver des thérapies innovantes et efficaces pour soigner les maladies rares dans cette population.

## CONCLUSION

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

La motivation des industriels à se lancer dans le développement de ce type de médicaments a évolué positivement avec l'arrivée du « **règlement européen sur les médicaments orphelins** » en **janvier 2000**. Ils sont plus disposés à prendre plus de risques, notamment grâce à l'accélération des procédures de mises sur le marché, les subventions pour la recherche et l'exonération partielle ou totale des redevances aux autorités compétentes, qui sont autant d'avantages qui ont permis de faire augmenter considérablement les initiatives de recherches chez les industriels dans le domaine des maladies rares. Plusieurs **plans nationaux maladies-rares** ont été mis en œuvre à travers l'Europe avec des objectifs spécifiques pour accélérer la prise en charge, la prévention et le traitement des patients atteints de maladies rares. Parmi ces objectifs, il y a la volonté de créer des plateformes d'information dans le but d'améliorer le diagnostic et de coordonner les actions de santé. *Orphanet* est la principale source d'information que l'on ait sur les maladies rares en Europe et aussi la plus complète.

La **population pédiatrique** est celle qui est la plus **touchée par ces maladies**, avec **75%** d'entre elles qui sont retrouvées chez l'enfant. Il est donc primordial de développer des médicaments orphelins destinés spécifiquement à cette population. Les procédures de recrutement dans cette population et les complications liées au développement de formulations galéniques adaptées à l'enfant peuvent freiner la conduite d'essais cliniques en pédiatrie et par conséquent la découverte de nouveaux traitements. Les progrès qui ont été faits depuis l'adoption du règlement pédiatrique en 2006 sont considérables. Les chercheurs sont plus sensibles aux spécificités liées à la population pédiatrique dans les essais cliniques et à la dimension éthique du recrutement d'un enfant dans le cadre d'un essai clinique.

Le fait que les industriels soient désormais **contraints de soumettre des PIP aux autorités**

**pour toute nouvelle demande d'AMM** lorsqu'ils souhaitent développer un nouveau médicament ou même **étendre l'utilisation d'un médicament** déjà autorisé à **de nouvelles indications** (potentiellement orphelines) a permis de faire émerger de **nouveaux médicaments orphelins pour la population pédiatrique** et d'améliorer la connaissance de plusieurs maladies rares. Pour ce qui est de la formulation galénique et de l'adaptation à la population pédiatrique, des associations tentent d'améliorer les procédures de développement de nouvelles formes pharmaceutiques avec des dosages adéquats pour les patients pédiatriques, mais l'objectif est aussi d'améliorer la connaissance des professionnels de la santé et de les sensibiliser à ce problème.

Malgré les difficultés rencontrées pour mener des études au sein de la population pédiatrique, le rapport de la commission au Parlement européen et au Conseil faisant état des médicaments pédiatriques dans l'union sur les 10 premières années d'adoption du règlement pédiatriques a mis en évidence le fait qu'**entre 2007 et 2016** il y a eu une **augmentation de 50% de la proportion d'essais cliniques figurant dans EudraCT** (base de données de l'UE sur les essais cliniques) **auxquels participent les enfants**. Le pourcentage d'essais pédiatriques est passé de **8,30%** à **12,4%** en l'espace de 9 ans (72). **Le nombre d'essais cliniques pédiatriques a encore doublé** ces deux dernières années, en passant de **12,4%** en **2016** à **20,3%** en **février 2019**.

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

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

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

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





## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. INSERM US14, Tous droits réservés. Orphanet : À propos des maladies rares, 2012 [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR) [cité 5 nov 2018].
2. EUR-Lex - 122148 - EN - EUR-Lex, 2014 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A122148> [cité 6 nov 2018].
3. Vassal G, André N, Leblond P, Georger B. Accès aux essais précoces de nouveaux médicaments anticancéreux pour les enfants et les adolescents en France. *Revue d'oncologie hématologique* 2015, Vol.3, N°2, p.62-69. [Article de Revue]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/979572/resultatrecherche/2> [cité 5 nov 2018].
4. ANSM : Agence nationale des produits de santé, Droits d'auteur. Qu'est-ce qu'un essai clinique ?, 2017 [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1) [cité 13 nov 2018].
5. EUPATI, Académie européenne des patients. Essais pré-cliniques, 2015 [Internet]. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/essais-pre-cliniques/> [cité 17 nov 2018].
6. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine portant sur les médicaments, 2017 [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Agenda-ANSM/Agenda-archives/Reunion-d-information-sur-le-nouvel-encadrement-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-portant-sur-les-medicaments> [cité 23 nov 2018].
7. John E, Michael M, clint S, jack D. A fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of recurrent Vulvovaginal Candidiasis ? *Clinical infectious Diseases* Vol. 66, issue 12, 2018 [Article de Revue]. Disponible sur : <https://www.recherche-animale.org/candidose-genitale-recurrente-resultats-positifs-pour-un-vaccin-en-phase-2> [cité 23 janv 2019].
8. Novartis Belgique. Quels sont les principaux acteurs dans un essai clinique ? [Internet]. Disponible sur : <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/quels-sont-les-principaux-acteurs-dans-un-essai-clinique> [cité 20 nov 2018].
9. Ligue contre le cancer. Les essais cliniques et le comité des patients : Qui décide, organise et contrôle les essais cliniques ?, 2015 [Internet]. Disponible sur : [/article/37884\\_qui-decide-organise-et-controle-les-essais-cliniques](/article/37884_qui-decide-organise-et-controle-les-essais-cliniques) [cité 20 nov 2018].
10. Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017 [Internet]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques> [cité 20 nov 2018].
11. Rohlim : Réseau d'oncologie - hématologie du limousin. Les acteurs de la recherche, 2006 [Internet]. Disponible sur : <http://rohlim.fr/patients-et-public/les-essais-cliniques/les-acteurs> [cité 20 nov 2018].
12. ARS : Agence régionale de la santé. Comité de protection des personnes, 2017 [Internet]. Disponible sur : <http://www.ars.sante.fr/comite-de-protection-des-personnes-1> [cité 24 nov 2018].
13. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'agence d'évaluation, d'expertise et de décision, 2017 [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0) [cité 24 nov 2018].
14. Sénat. Révision de la directive sur les essais cliniques de médicaments à usage humain, proposition de résolution n°145 juillet 2012 [Internet]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/ue/pac/E7534.html> [cité 22 nov 2018].
15. Thomas R, Premières pistes concernant la révision de la « directive essai clinique », mars 2012 [Internet]. Disponible sur : <https://blogavocat.fr/space/thomas.roche/content/premieres-pistes-concernant-la-revision-de>

la-directive-essai-clinique-...-qui-pourrait-devenir-un-reglement-essai-clinique-\_93b7e7c9-7005-4a75-a1d0-a4625380fcd5 [cité 22 nov 2018].

16. Cécile R, Library Briefing, Bibliothèque du parlement européen. Essais cliniques : révision de la réglementation : Simplifier tout en maintenant la sûreté et la sécurité, UE juillet 2013 [article de Revue]. Disponible sur : [http://www.europarl.europa.eu/RegData/bibliotheque/briefing/2013/130548/LDM\\_BRI%282013%29130548\\_REV1\\_FR.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/bibliotheque/briefing/2013/130548/LDM_BRI%282013%29130548_REV1_FR.pdf) [cité 22 nov 2018].
17. Commission européenne. Communiqué de presse - proposition de règlement relative aux essais cliniques, juillet 2012 [Internet]. Disponible sur : [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-12-566\\_fr.htm?locale=FR](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-12-566_fr.htm?locale=FR) [cité 23 nov 2018].
18. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - loi relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain, mai 2017 [Internet]. Disponible sur : [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article\\_body.pl?language=fr&caller=summary&pub\\_date=17-05-22&numac=2017012146](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?language=fr&caller=summary&pub_date=17-05-22&numac=2017012146) 19. Assemblée générale des Nations Unies [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur : <http://www.un.org/fr/ga/> [cité 23 nov 2018].
19. Assemblée générale des Nations Unies. L'Assemblée générale est l'un des six organes principaux des Nations Unies, le seul dans lequel tous les États Membres ont le même pouvoir : un état, une voix. [Internet]. Disponible sur : <http://www.un.org/fr/ga/>. [cité 23 nov 2018].
20. Du procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale Espace éthique/Ile-de-France, mai 2014 [En ligne]. Disponible sur : <http://www.espace-ethique.org/ressources/article/du-proc%C3%A8s-au-code-de-nuremberg-principes-de-l%E2%80%99C3%A9thique-biom%C3%A9dicale> [cité 23 nov 2018].
21. La Ligue des droits de l'Homme. La Déclaration universelle des droits de l'Homme [En ligne]. Disponible sur : <http://www.liguedh.be/publications/la-declaration-universelle-des-droits-de-lhomme/> [cité 23 nov 2018].
22. WMA - The World Medical Association. Déclaration d'Helsinki - recherche impliquant des sujets humains [En ligne]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/> [cité 23 nov 2018].
23. WMA - The World Medical Association. Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques [En ligne]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/> [cité 23 nov 2018].
24. Association médicale mondiale. Déclaration de Manille, charte, déclaration, position, Espace éthique. Novembre 2013 [Internet]. Disponible sur : <http://www.espace-ethique.org/ressources/charte-d%C3%A9claration-position/d%C3%A9claration-de-manille> [cité 24 nov 2018].
25. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E6(R1). Current Step 4 version, (including the Post Step 4 corrections). The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 10 June 1996. [Internet]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/m/abstract/Js22154en/> [cité 26 nov 2018].
26. Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments. OMS, série de rapports techniques, - Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels, Sixième rapport, 1993 : Introduction No. 850, Annexe 3 [Internet]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/1.html> [cité 24 nov 2018].
27. Fondation maladies rares. La définition des maladies rares [Internet]. Disponible sur : <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/> [cité 26 nov 2018].
28. Maloteaux, J M. Orphan drugs and rare diseases. p.48. 2014 [Article de revue]. Disponible sur : <https://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/MALOTEAUX2014.pdf> [cité 23 janv 2019].
29. Alliances Maladies Rares : Suisse. Caractéristiques des maladies rares : [Internet]. Disponible sur : <https://www.proraris.com/fr/caracteristiques-maladies-rares-23.html> [cité 26 nov 2018].

30. INSERM. Manuel d'instruction pour le codage des cas de maladies rares en France, 2016 [Internet]. Disponible sur : [http://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2016/11/guide\\_codage\\_20161018.pdf](http://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2016/11/guide_codage_20161018.pdf) [cité 27 nov 2018].
31. Afdphe.org. Le dépistage néonatal [Internet]. Disponible sur : <http://www.afdphe.org/depistage/introduction> [cité 29 nov 2018].
32. S. Ayme<sup>\*</sup>, A. Rath, V Thibaudeau, B. Urbero Maladies rares : quelles sources d'information pour les professionnels de santé et les malades ?, *réanimation* 16, 276-280, 2007 [Internet]. Disponible sur : <https://www.egora.fr/actus-medicales/medecine-interne/36781-maladies-rares-ameliorer-et-harmoniser-le-diagnostic-et-le> [cité 29 nov 2018].
33. ISNS. International journal of neonatal screening [Internet]. Disponible sur : <https://www.isns-neoscreening.org/> [cité 14 mars 2019].
34. Haute Autorité de Santé - Maladies rares : la HAS recommande un dépistage systématique à la naissance du déficit en MCAD\* [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1070812/fr/maladies-rares-la-has-recommande-un-depistage-systematique-a-la-naissance-du-deficit-e-n-mcad](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1070812/fr/maladies-rares-la-has-recommande-un-depistage-systematique-a-la-naissance-du-deficit-e-n-mcad) [cité 23 janv 2019].
35. Cheillan, Dr David. Le dépistage néonatal en France en 2018, p. 42. [Internet] Disponible sur : [https://www.sfeim.org/IMG/pdf/02-Le\\_depistage\\_neonatal\\_en\\_2018\\_en\\_France\\_-\\_David\\_Cheillan.pdf](https://www.sfeim.org/IMG/pdf/02-Le_depistage_neonatal_en_2018_en_France_-_David_Cheillan.pdf) [cité 23 janv 2019].
36. Les filières de santé maladies rares | Fondation maladies rares [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-filieres-de-sante-maladies-rares/>
37. Prise en charge des maladies rares : des budgets qui inquiètent, 2018 [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/prise-en-charge-des-maladies-rares-des-budgets-qui-inquietent\\_121560](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/prise-en-charge-des-maladies-rares-des-budgets-qui-inquietent_121560) [cité 29 nov 2019].
38. Sénat. Financement des centres de référence « maladies rares », 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180303589.html> [cité 29 nov 2018].
39. Orphanet. historique, naissance d'orphanet [Internet]. Disponible sur : <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/historique/> [cité 29 nov 2018].
40. Chalumeau M, Treluyer J, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 83(6) : 502-5déc 2000 [Internet]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/> [cité 10 mars 2019]
41. AFMPS - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Médicaments orphelins, 2016 [Internet] Disponible sur : [https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments\\_orphelins](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments_orphelins) [cité 29 nov 2018].
42. DGOS. Les maladies rares. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [Internet] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares> [cité 29 nov 2018].
43. EURORDIS - rare diseases europe. Un plan national contre les maladies rares au Portugal [Internet]. Disponible sur : <https://www.eurordis.org/fr/content/un-plan-national-contre-les-maladies-rares-au-Portugal> [cité 5 déc 2018].
44. Emmanuelle Dal'Secco. Maladies rares : un 3ème plan national est enfin lancé, juillet 2018 [Internet]. Handicap.fr. Disponible sur : <https://informations.handicap.fr/art-plan-maladies-rares-875-10981.php> [cité 3 déc 2018].
45. Santé.lu. Plan National Maladies Rares Luxembourg (PNMR) 2018-2022 [Internet]. Disponible sur : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/plans-action/maladies-rares/index.html> [cité 4 déc 2018].

46. College Genetics. Plan belge pour les Maladies Rares [Internet]. Disponible sur : <http://www.college-genetics.be/fr/plan-maladies-rares/presentation-du-plan/plan-belge-pour-les-maladies-rares.html> [cité 5 déc 2018].
47. Commission européenne. EUR-Lex - 32000R0847 - EN - EUR- Lex, 2000 [Acte juridique]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0847> [cité 6 déc 2018].
48. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins JO L, 32000R0141 janv 22, 2000 [Acte juridique]. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra> [cité 6 déc 2018].
49. Le conseil fédéral. L'OASMed sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration, 22 juin 2006 [Internet]. Disponible sur : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051634/index.html#id-2-1> [cité 5 mars 2019].
50. INSERM US14. Orphanet : À propos des médicaments orphelins [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_USA](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA) [cité 17 déc 2018].
51. INSERM US14. Orphanet : À propos des médicaments orphelins [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_JAP](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_JAP) [cité 17 déc 2018].
52. World Health Organization. Neglected tropical diseases [Internet]. WHO. Disponible sur : [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/) [cité 1 mars 2019].
53. Barbar M. Le concept de « santé publique » devant l'OMC face au « droit à la santé » de l'OMS : le cas des médicaments génériques, p.203. [Article de revue]. Disponible sur : <https://archipel.uqam.ca/2091/1/M9204.pdf> [cité 2 mars 2019].
54. Boudreaux S, Broussard L. School Nurses' Perceived Barriers and Perceptual Influences When Implementing AED Programs. J Sch Nurs Off Publ Natl Assoc Sch Nurses. 15 oct 2018 [Article de revue]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30322335> [cité 2 mars 2019].
55. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) [cité 16 mars 2019].
56. Shafie AA, Chaiyakunapruk N, Supian A, Lim J, Zafra M, Hassali MAA. State of rare disease management in Southeast Asia. Orphanet J Rare Dis, 2 août 2016, vol.11. [Article de revue]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969672/> [cité 2 mars 2019].
57. INSERM US14. Orphanet: Sclérose latérale amyotrophique [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=803](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=803) [cité 17 janv 2019].
58. INSERM US14. Orphanet: Essais cliniques [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrialsClinicalTrials.php?lng=FR&data\\_id=132184&Nom%20d](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrialsClinicalTrials.php?lng=FR&data_id=132184&Nom%20d) [cité 17 janv 2019].
59. Ligue SLA Belgique asbl. cytokinetics : lancement de l'essai clinique de Phase 3 Tirasemtiv [Internet]. Disponible sur : <https://als.be/fr/Cytokinetics-annonce-le-lancement-Phase-3-Tirasemtiv> [cité 5 mars 2019].
60. Andrews JA, Cudkowicz ME, Hardiman O, Meng L. VITALITY-ALS, a phase III trial of Tirasemtiv , a selective fast skeletal muscle troponin activator, as a potential treatment for patients with amyotrophic lateral sclerosis: study design and baseline characteristics, 19(3-4) : 259-66, 3 avr 2018 [Article de revue]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1426770> [cité 2 mars 2019].

61. Cytokinetics, Incorporation. Cytokinetics Announces Negative Results From VITALITY-ALS [Internet]. Disponible sur: /news-releases/news-release-details/cytokinetics-announces-negative-results-vitality-als [cité 3 mars 2019].
62. Clinical Trials Register [Internet]. Disponible sur : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005413-23/BE#B> [cité 17 janv 2019].
63. Cudkowicz Merit E., Hardiman Orla, Meng, Lisa, Bian, Amy. VITALITY-ALS a phase III trial designed to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Tirasemtiv in ALS. vol. 19, n° 3-4, 259-266, April 2018 [Article de revue]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2018.1426770> [cité 20 janv 2019].
64. Ligue SLA Belgique asbl. Cytokinetics annonce des résultats négatifs de VITALITY-ALS [Internet]. Disponible sur : <https://als.be/fr/Cytokinetics-annonce-resultats-negatifs-VITALITY-ALS>, novembre 2017 [cité 20 janv 2019].
65. Bêlorgey C. Le règlement pédiatrique européen. Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie », p.38. [Article de revue]. Disponible sur : <http://www.ateliersdegens.org/wp-content/uploads/reglement-pediatrique-G22.pdf> [cité 22 janv 2019].
66. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Focus sur les principales mesures du règlement pédiatrique européen - [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/Liens-utiles/Focus-sur-les-principales-mesures-du-reglement-pediatrique-europeen> [cité 28 janv 2019].
67. Bourlon s, baronnet A, Provost S, Meunier P. Évaluation des erreurs médicamenteuses dans une unité de soins pédiatriques, vol. 25, n°1, 2006 [Article de revue]. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/evaluation\\_des\\_erreurs\\_medicamenteuses\\_dans\\_une\\_unite\\_de\\_soins\\_pediatriques\\_267974/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/evaluation_des_erreurs_medicamenteuses_dans_une_unite_de_soins_pediatriques_267974/article.phtml?tab=texte) [cité 31 janv 2019].
68. EMA, CMHP. ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Acte juridique]. European Medicines Agency. feb 2018 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>
69. Espace éthique. Déclaration de Manille : charte, déclaration, position /Ile-de-France, novembre 2013 [Internet]. Disponible sur: <http://www.espace-ethique.org/ressources/charte-d%C3%A9claration-position/d%C3%A9claration-de-manille> [cité 9 févr 2019].
70. Muriel V, François S, François B. Recommandations pour la recherche clinique dans les pays en développement, may 2007 [Article de revue]. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/43293441\\_Recommandations\\_pour\\_la\\_recherche\\_clinique\\_dans\\_les\\_pays\\_en\\_developpement](https://www.researchgate.net/publication/43293441_Recommandations_pour_la_recherche_clinique_dans_les_pays_en_developpement) [cité 10 févr 2019].
71. Chappuy H. Les particularités éthiques de la recherche en pédiatrie. nov-déc 2009 ; Vol.12, p.6. [Article de revue]. Disponible sur : [http://www.cerped.fr/wp-content/uploads/2018/06/ART-mtp-284027-les\\_particularites\\_ethiques\\_de\\_la\\_recherche\\_en\\_pediatrie.pdf](http://www.cerped.fr/wp-content/uploads/2018/06/ART-mtp-284027-les_particularites_ethiques_de_la_recherche_en_pediatrie.pdf)
72. Commission européenne. EUR-Lex - 52017DC0626 - EN - EUR-Lex, oct 2017 [Acte juridique]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52017DC0626> [cité 10 févr 2019].
73. ONG : Humanium. "Droits de l'enfant : la signification de l'enfant et de ses droits", Novembre 2008 [Internet]. Disponible sur : <https://www.humanium.org/fr/les-droits-de-l-enfant/> [cité 4 févr 2019].
74. Orphanet. La Phénylcétonurie - PCU, Encyclopédie orphanet grand public, Mai 2012 [Internet]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Phenylcetonurie-FRfrPub611v01.pdf> [cité 16 mars 2019].

75. INSERM US14. Tétrahydrobioptérine [Internet]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Drugs\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=550&Substance=Tetrahydrobiopterine&search=Drugs\\_Search\\_substanceTra dename&data\\_type=Product&diseaseType=Drug&Typ=Sub&title=&diseaseGroup=](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Drugs_Search.php?lng=FR&data_id=550&Substance=Tetrahydrobiopterine&search=Drugs_Search_substanceTra dename&data_type=Product&diseaseType=Drug&Typ=Sub&title=&diseaseGroup=) [cité 14 févr 2019].
76. AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Test de développement de Denver, juillet 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://afpa.org/outil/test-de-developpement-de-denver/> [cité 16 mars 2019].
77. ClinicalTrials.gov. Kuvan® in Phenylketonuria Patients Less Than 4 Years Old, september 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01376908> [cité 19 févr 2019].
78. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, et al. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis*, vol.12, n°1, p.47, 9 mars 2017 [Article de revue]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0600-x> [cité 20 févr 2019].
79. INSERM. Les grandes avancées - En 50 ans, les maladies rares sont sorties de l'ombre, 2011 [Internet]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/les-grandes-avancees-en-50-ans-les-maladies-rares-sont-sorties-de-l-ombre> [cité 9 janv 2019].
80. Valérie K. Maladies rares : un défi complexe lancé à la recherche et à la société, février 2016 [Article de revue]. Disponible sur : <https://www.pharma.be/fr/component/library/library/122-maladies-rares-un-defi-complexe-lance-a-la-recherche-et-a-la-societe.html> [cité 10 janv 2019].
81. Alliance Maladies Rares. Les lois [Internet]. Disponible sur : <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/politiques-de-sante/les-lois/> [cité 9 janv 2019].
82. CRIP - Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique. Les laboratoires pharmaceutiques engagés dans la recherche sur les maladies rares, mars 2014 [Internet]. Disponible sur: <https://lecrip.org/2014/03/31/les-laboratoires-pharmaceutiques-engages-dans-la-recherche-sur-les-maladies-rares/> [cité 10 janv 2019].
83. European Medicines Agency. Key documents, 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers/key-documents> [cité 16 mars 2019].
84. Henrard S, Hermans C. Maladies rares et médicaments orphelins en Belgique et dans l'union européenne : où en est-on?, Décembre 2015 [Article de revue]. Disponible sur : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/maladies-rares-et-medicaments-orphelins-en-belgique-et-dans-lunion-europeenne-ou-en-est> [cité 10 janv 2019].
85. DICOM\_Lisa.C. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les médicaments orphelins, 2016 [Internet] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins> [cité 12 janv 2019].
86. Louise T. Priorités et perspectives d'eurordis pour 2014, janvier 2014 [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/news/priorites-et-perspectives-d-eurordis-pour-2014> [cité 12 janv 2019].
87. P.S. 46% de nouveaux médicaments orphelins : de quoi justifier un prudent optimisme, juin 2016 [Internet]. Disponible sur : <https://fr.actualites/socio-professionnel/46-de-nouveaux-medicaments-orphelins-de-quoi-justifier-un-prudent-optimisme.html> [cité 16 janv 2019].
88. Belga. Près de 30 médicaments « hautement innovants » ont été remboursés en 2017, mars 2018 [Article de journal]. Disponible sur : <https://www.levif.be/actualite/sante/pres-de-30-medicaments-hautement-innovants-rembourses-en-2017/article-normal-817259.html> [cité 16 mars 2019].
89. Les plans nationaux maladies rares [Internet]. Disponible sur : <https://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/plans-nationaux-maladies-rares.html> [cité 16 janv 2019].
90. HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique. Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008, mars 2009 [Rapport]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65> [cité 25 janv 2019].

91. HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique. Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016, mars 2016 [Rapport]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558> [cité 25 janv 2019].
92. Celtipharm. 22 avis positifs pour de nouveaux médicaments orphelins [Internet]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2016/07/Europe-22-avis-positifs-pour-de-nouveaux-medicaments-orphelins.aspx> [cité 23 janv 2019].
93. De Block M, Arrete Royal du 06/12/2018 relatif au remboursement des médicaments orphelins et des specialites pharmaceutiques remboursables dans le cadre d'une maladie rare, décembre 2018 [Internet]. Disponible sur: [http://www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-06-decembre-2018\\_n2018032494.html](http://www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-06-decembre-2018_n2018032494.html) [cité 28 janv 2019].
94. Sciences et Avenir. Journée des maladies rares : Des financements réalloués ailleurs par 40% des centres dédiés, février 2018 [Internet]. Disponible sur : [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/journee-des-maladies-rares-des-financements-realloues-ailleurs-par-40-des-centres-dedies\\_121645](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/journee-des-maladies-rares-des-financements-realloues-ailleurs-par-40-des-centres-dedies_121645) [cité 26 févr 2019].
95. CHU Dijon-bourgogne. Maladies rares : moins d'errance diagnostique grâce aux technologies de séquençage haut débit, novembre 2017 [Internet]. Disponible sur : <https://www.reseau-chu.org/article/maladies-rares-moins-derrance-diagnostique-grace-aux-technologies-de-sequencage-haut-debit/> [cité 26 févr 2019].
96. AFM-téléthon. Journée internationale des des maladies rares 2019 : diagnostic et dépistage néonatal, un retard français, février 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://www.afm-telethon.fr/actualites/journee-internationale-maladies-rares-2019-diagnostic-depistage-neonatal-retard-francais> [cité 28 févr 2019].
97. Damien M, Les succès se multiplient dans le traitement des maladies rares, février 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://www.msn.com/fr-fr/actualite/r-evolutions/les-succ%C3%A8s-se-multiplient-dans-le-traitement-des-maladies-rares/ar-BBUamug> [cité 6 mars 2019].
98. AFP. Dépistage néonatal des maladies rares : un retard français, février 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://informations.handicap.fr/a-depistage-neonatal-maladies-rares-retard-11611.php> [cité 6 mars 2019].
99. Fondation maladies rares. Les centres de référence et de compétences [Internet]. Disponible sur : <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-centres-de-references-et-de-competences/> [cité 27 févr 2019].
100. Vanderbilt University. Learn about Ebola virus from Department of Infection Prevention, octobre 2014 [Internet]. Disponible sur : <https://news.vanderbilt.edu/2014/10/17/ebola-faq/> [cité 24 févr 2019].
101. OMS - Regional Office for Africa. Nouvel espoir avec l'essai clinique sur les médicaments de lutte contre Ebola [Internet]. Disponible sur : <https://www.afro.who.int/fr/news/nouvel-espoir-avec-lessai-clinique-sur-les-medicaments-de-lutte-contre-ebola> [cité 24 févr 2019].
102. Daniel B, Lisa O, Heather S. Brexit could be delayed until 2021, EU sources reveal [Article de journal]. Disponible sur : <https://www.theguardian.com/politics/2019/feb/24/brexit-could-be-delayed-until-2021-eu-sources-reveal> [cité 7 mars 2019].
103. Belga. Brexit : l'Agence européenne des médicaments quitte Londres, janvier 2019 [Article de journal]. Disponible sur : <https://www.lalibre.be/actu/international/brexit-l-agence-europeenne-des-medicaments-quitte-londres-5c364d029978e2710e8957ed> [cité 6 mars 2019].
104. Marie C. Brexit : comment peut-il affecter la santé et les services de santé au Royaume Uni, 2018 [Billet de blog]. Disponible sur : <http://www.cutislaxa.org/fr/brexit-comment-peut-il-affecter-la-sante-et-les-services-de-sante-au-royaume-uni/> [cité 6 mars 2019].
105. Service public fédéral Affaires étrangères. Si je me rends au Royaume-Uni pour un court séjour, puis-je toujours bénéficier de soins de santé sur place grâce à ma carte européenne d'assurance maladie, 2019 [Internet]. Disponible sur : [https://diplomatie.belgium.be/fr/brexit/faq/soins\\_de\\_sante](https://diplomatie.belgium.be/fr/brexit/faq/soins_de_sante) [cité 6 mars 2019].

106. André D.L. Ligue SLA Belgique asbl. Brexit : qu'est-ce que cela signifie pour les patients atteints de maladies rares ?, août 2016 | [Internet]. Disponible sur : <https://als.be/fr/Brexit-qu-est-ce-que-cela-signifie-pour-patients-maladies-rares> [cité 6 mars 2019].
107. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Brexit /conséquences pour les opérateurs [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/(offset)/0) [cité 7 mars 2019].
108. AFP - Agence France presse. Les députés britanniques votent pour un report du Brexit d'au moins trois mois, mars 2019 [Article de journal] Disponible sur: <https://www.afp.com/fr/infos/334/les-deputes-britanniques-votent-pour-un-report-du-brexit-dau-moins-trois-mois-doc-1em9h82> [cité 16 mars 2019].
109. Hôpital Erasme. Essai clinique interventionnel non commercial ou académique [Internet]. Disponible sur : <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/etudes-cliniques/dossier-de-soumission/projet-academique-4> [cité 14 mars 2019].
110. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Promoteur non commercial, avril 2015 [Internet]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=promoteur+non+commercial](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=promoteur+non+commercial) [cité 16 mars 2019].
111. Parlement européen et Conseil. Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE, janvier 2019 [Acte juridique]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN> [cité 10 mars 2019].
112. Sylvie B. Développement des médicaments en pédiatrie, mars 2015 [Article de revue]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ef86847f02302d518526ca57feb6d267.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ef86847f02302d518526ca57feb6d267.pdf) [cité 16 mars 2019].
113. Médicaments orphelins souvent trop chers, février 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://www.testachats.be/sante/maladies-et-medicaments/medicaments/news/medicaments-orphelins> [cité 10 mars 2019].
114. Bruyninckx M, Nourissier C. Du coût au prix des médicaments : les étapes et les processus de décision, Vol. 41, n°S1, p.40-43, mai 2012 [Article de revue]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/711255> [cité 24 mars 2019].
115. Caroline D. Médicaments innovants trop chers pour la sécurité sociale, janvier 2019 [Article de journal]. Disponible sur : [https://www.lavenir.net/cnt/dmf20190124\\_01286147/medicaments-trop-chers-pour-la-secu](https://www.lavenir.net/cnt/dmf20190124_01286147/medicaments-trop-chers-pour-la-secu) [cité 16 mars 2019].
116. EUPATI - académie européenne des patients. Médicament pédiatrique : considérations particulières, 2015 [Internet]. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-considerations-particulieres/> [cité 10 mars 2019].
117. Camille M pour enfance et cancer. Amélioration du règlement pédiatrique : la résolution adoptée, décembre 2016 [Internet]. Disponible sur: <http://www.carenews.com/fr/news/6725-amelioration-du-reglement-pediatrique-la-resolution-adoptee> [cité 8 mars 2019].
118. SIOPE-CR. European Cancer Community Welcomes European Parliament Support for Children with Cancer [Internet]. Disponible sur : <https://us8.campaign-archive.com/?u=1161b808b4a4d66a342b3e72e&id=0d979e29f7> [cité 8 mars 2019].





## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*