



**HAL**  
open science

# De la découverte des maladies rares au traitement des malades : exemple concret de la mucoviscidose

Fanny Gamet

► **To cite this version:**

Fanny Gamet. De la découverte des maladies rares au traitement des malades : exemple concret de la mucoviscidose. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04061185

**HAL Id: dumas-04061185**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04061185v1>**

Submitted on 6 Apr 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 31 Mars 2023

PAR

**Mlle Fanny GAMET**

Né(e) le 23/10/1996 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**De la découverte des maladies rares au traitement des  
malades : exemple concret de la mucoviscidose**

**JURY :**

Président : Docteur Alain NICOLAY

Membres : Docteur Camille DESGROUAS (Directrice de thèse)

Docteur Romain CHAPUS

# LISTE DES ENSEIGNANTS

<b>ADMINISTRATION</b>	
Doyen	M. Jean-Paul BORG
Vice-Doyens	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
Chargés de Mission	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE- LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
Conseillers du Doyen	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Doyens honoraires	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON- DAVID
Professeurs émérites	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
Professeurs honoraires	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danièle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs	Mme Sylvie BUREAU
Chef de Cabinet	Mme Manon BONIFAY
Responsable de la Scolarité	Mme Nathalie BESNARD

<b>DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE</b>	
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE	
<b>PROFESSEURS</b>	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE
<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>	
BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI
<b>ENSEIGNANTS CDI</b>	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
<b>A.H.U.</b>	
PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER

<b>DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE</b>	
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE	
<b>PROFESSEURS</b>	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER
<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	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 BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON
<b>A.H.U</b>	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
<b>MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)</b>	
PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

<b>DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE</b>	
Responsable : Professeur Patrice VANELLE	
<b>PROFESSEURS</b>	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN
<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>	
BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS

	M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Arnaud GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV
<b>MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)</b>	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valérie MINETTI-GUIDONI

<b>DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE</b>	
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET	
<b>PROFESSEURS</b>	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC

	M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD
<b>A.H.U.</b>	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

<b>CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE</b>
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
 M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
 Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
 Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Florence LEANDRO – DIJON, Pharmacien adjoint  
 Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
 Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
 Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
 Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
 M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
 M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier  
 M. Joël VELLOZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

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

## REMERCIEMENTS

**À Monsieur Alain NICOLAY,**

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse et de l'attention que vous avez portée à mon travail.*

**À Madame Camille DESGROUAS,**

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre implication, vos conseils, votre disponibilité. Je tiens tout particulièrement à vous remercier pour les différentes relectures que vous avez effectuées tout au long de la rédaction de ma thèse.*

**À Monsieur Romain CHAPUS,**

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre gentillesse, votre pédagogie, votre patience et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.*

**À mes proches,**

**À ma maman,**

*Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu m'as appris la rigueur, le dépassement de soi, l'indépendance et tellement d'autres valeurs dont je suis si fière. Tu es la femme la plus forte que je connaisse, avec cette rage de vaincre qui m'a toujours impressionnée. Tu as toujours été et tu seras toujours mon modèle. Merci d'avoir cru en moi toutes ces années, tu as été d'un soutien sans faille. Comme tu me l'as si souvent dit, « ça valait de coup de s'arracher les tripes ». Tu as plus que participé à me faire devenir la femme épanouie que je suis aujourd'hui alors j'espère qu'à mon tour, j'ai su et je saurai encore te rendre fière.*



**À Tristan,**

*Merci d'être toi. Merci pour ce sourire qui égaie ma vie tous les jours depuis dix ans. Ton ambition me donne envie de devenir une femme meilleure tous les jours. Tu as été un pilier durant toutes ces années. Dans les moments de joie, les moments de doute, les moments de pleurs, tu étais là. On a passé le bac, la PACES, on a réalisé nos études de pharmacie ensemble et nous voilà maintenant Docteurs en Pharmacie le même jour. Merci de toujours me pousser à donner le meilleur de moi-même, à voir la vie du bon côté, à partir à la découverte de nouvelles aventures. J'ai hâte de m'envoler vers de nouvelles aventures avec toi en Nouvelle-Calédonie et tant que tu es à mes côtés, l'avenir ne me fait pas peur.*

**À ma meilleure amie, Mathilde**

*Il a suffi d'une rencontre inattendue pour savoir qu'on ne se quitterait plus. Tu es la sœur que j'ai toujours rêvé d'avoir. Il y a un lien fusionnel évident entre nous, c'est peut-être la raison pour laquelle tout le monde pense que nous sommes sœurs. Merci pour toutes ces heures passées ensemble à rire, à papoter et à se demander comment on allait devenir des girls boss. On a tellement de bons souvenirs ensemble, les études, the kooples, le sport, les vacances... Alors pourquoi ne pas construire notre avenir professionnel ensemble dans notre vie d'adulte qui commence. To be continued...*

**À ma famille,**

*Merci de m'avoir entourée et de m'avoir donné autant d'amour depuis que je suis née.*

*Un remerciement tout particulier à Dan et Jacquou, vous qui avez toujours joué le rôle si bienveillant de mes grands-parents partis trop tôt... Merci pour tous vos conseils et pour toutes ces heures passées ensemble à refaire le monde.*

*Merci également à ma tante, Jo, qui a toujours été présente pour moi et qui a toujours su me faire rire en toutes circonstances.*

**À ma belle-famille,**

*Je vous remercie d'avoir été d'un soutien incroyable. Merci à Philippe et Delphine pour tous ces voyages, ces moments de rire, ces conseils. Vous m'avez vue grandir et vous m'avez aidée dans chacune des étapes de mon évolution. Merci à Mimi et Francis pour toutes vos connaissances et pour ces bons week-ends à Madiana. C'est à notre tour de partir à l'aventure vers de nouveaux horizons qui vous sont si chers... Merci de m'avoir donné confiance en moi et de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.*

**À mes amis,**

*Ceux présents depuis le début mais également ceux rencontrés lors de la PACES, avec qui nous avons partagé notre vie jour et nuit pendant deux ans. Merci pour votre bonne humeur et pour ces supers moments passés à la faculté de Pharmacie. Un remerciement tout particulier à Marina, sans qui les séances de TP auraient été beaucoup moins drôles et à Pierre Gosset, pour sa bonne humeur légendaire toutes ces années.*

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES .....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE I : MALADIES RARES &amp; PLANS NATIONAUX .....</b>	<b>20</b>
1.1. Généralités .....	20
1.1.1. Définitions .....	20
1.1.2. Origines et caractéristiques .....	22
1.1.3. L’odyssée diagnostique .....	23
1.1.4. Prise en charge .....	28
1.1.5. Vers un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée .....	29
1.1.5.1. Émergence du séquençage à haut débit pour le diagnostic génétique .....	29
1.1.5.2. Plan France Médecine Génomique 2025 .....	31
1.2. De la découverte des maladies rares aux Plans Nationaux.....	34
1.2.1. Chronologie de la prise de conscience des maladies rares .....	34
1.2.2. Plans Nationaux.....	36
1.2.2.1. Plan National Maladies Rares 1 : 2005 – 2008 .....	36
1.2.2.2. Plan National Maladies Rares 2 : 2011 – 2014 .....	39
1.2.2.3. Plan National Maladies Rares 3 : 2018 – 2022 .....	43
<b>PARTIE II : DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS .....</b>	<b>46</b>
2.1. Généralités .....	46
2.1.1. Définitions .....	46
2.1.2. Histoire .....	47
2.1.2.1. Un nouveau terme découvert aux États-Unis .....	47
2.1.2.2. L’arrivée des médicaments orphelins en Europe .....	48

2.1.3.	Problématiques rencontrées lors des essais cliniques .....	48
2.1.3.1.	Taille de l'échantillon .....	49
2.1.3.2.	Réalisation en « Essai contrôlé » .....	50
2.1.3.3.	Inclusion d'une population précise .....	50
2.1.3.4.	Interprétation des résultats .....	51
2.2.	De l'obtention de la désignation orpheline à l'AMM.....	51
2.2.1.	Introduction .....	51
2.2.1.1.	Cadre législatif et réglementaire des médicaments orphelins dans l'UE .....	52
2.2.1.2.	EMA .....	53
2.2.2.	Désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin .....	54
2.2.2.1.	Critères de désignation .....	54
2.2.2.2.	Procédure de désignation .....	54
2.2.2.3.	Considérations spécifiques pour la désignation orpheline .....	60
2.2.3.	Procédure de radiation du registre communautaire .....	60
2.2.4.	Mesures incitatives .....	60
2.2.4.1.	En Europe .....	60
2.2.4.2.	En France .....	64
2.2.5.	Procédure d'AMM .....	67
2.2.5.1.	Procédure centralisée .....	67
2.2.5.2.	PRIME .....	70
2.2.5.3.	AMM conditionnelle .....	72
2.2.5.4.	AMM sous circonstances exceptionnelles.....	73
2.2.5.5.	Validité d'une AMM .....	73
<b>PARTIE III : CAS D'UNE MALADIE RARE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE :</b>		
<b>LA MUCOVISCIDOSE .....</b>		<b>75</b>
3.1.	La maladie .....	75
3.1.1.	Caractéristiques .....	75
3.1.2.	Épidémiologie.....	76
3.1.3.	Étiologie.....	77
3.1.4.	Physiopathologie de la maladie .....	78

3.1.4.1. Gène et protéine CFTR .....	78
3.1.4.2. Polymorphisme génétique .....	78
3.1.4.3. Mécanisme physiopathologique .....	80
3.1.5. Diagnostic prénatal .....	81
3.1.6. Dépistage néonatal .....	82
3.1.6.1. TIR .....	84
3.1.6.2. Recherche des mutations .....	85
3.1.6.3. Test de la sueur .....	85
3.1.7. Diagnostic tardif .....	87
3.1.8. Manifestations cliniques .....	87
3.1.8.1. Atteinte respiratoire .....	88
3.1.8.2. Atteinte digestive .....	90
3.1.8.3. Autres .....	93
3.2. La prise en charge .....	93
3.2.1. Symptomatique .....	93
3.2.2. Les nouvelles thérapeutiques .....	94
3.2.2.1. KALYDECO ® .....	95
3.2.2.2. ORKAMBI ® .....	99
3.2.2.3. SYMKEVI ® .....	101
3.2.2.4. KAFTRIO ® .....	106
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>114</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>115</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Origines des maladies rares

Figure 2 : Étapes du séquençage génomique

Figure 3 : Plans Nationaux issus de la loi du 9 août 2004

Figure 4 : Les cinq missions des Centres de Référence des Maladies Rares

Figure 5 : Les vingt-trois Filières de Santé Maladies Rares

Figure 6 : Coordination des acteurs via les Filières de Santé Maladies Rares

Figure 7 : Étapes de la procédure de désignation

Figure 8 : Étapes de la procédure centralisée

Figure 9 : Mode de transmission autosomique récessif

Figure 10 : Les différentes classes de mutations

Figure 11 : Physiopathologie de la mucoviscidose

Figure 12 : Algorithme du dépistage néonatal

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Médicaments orphelins ciblant le gène *CFTR*

Tableau 2 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 4 mois et plus

Tableau 3 : Avis de la Commission de la Transparence - KALYDECO®

Tableau 4 : Études cliniques - KALYDECO®

Tableau 5 : Analyses groupées après 24 semaines de traitement - ORKAMBI®

Tableau 6 : Avis de la Commission de la Transparence - SYMKEVI® / KALYDECO®

Tableau 7 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 6 ans et plus

Tableau 8 : Études cliniques - SYMKEVI® / KALYDECO®

Tableau 9 : Études cliniques - KAFTRIO® / KALYDECO®

Tableau 10 : Avis de la Commission de la Transparence - KAFTRIO® / KALYDECO®

Tableau 11 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 6 ans et plus

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

A	<p>ADN : Acide DésoxyriboNucléique</p> <p>ADNfc ADN foetal circulant</p> <p>AEM : Arthrites Épisodiques de la Mucoviscidose</p> <p>AFM : Association Française de la Myopathie</p> <p>AMM : Autorisation de Mise sur le Marché</p> <p>ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé</p> <p>ARN : Acide RiboNucléique</p> <p>ARS : Autorités Régionales de Santé</p> <p>ATP : Adénosine TriPhosphate</p> <p>AURAGEN : AUvergne Rhônes-Alpes GENomique</p> <p>AVIESAN : Alliance pour les sciences de la VIE et de la SANTé</p>
B	<p>BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares</p> <p>BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive</p>
C	<p>CAD : Collecteur Analyseur de Données</p> <p>CAT : Committee for Advanced Therapies - Comité des médicaments de thérapie innovante</p> <p>CE : Commission Européenne</p> <p>CEPS : Comité Économique des Produits de Santé</p> <p>CCMR : Centres de Compétences Maladies Rares</p> <p>CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - Régulateur transmembranaire de la mucoviscidose</p> <p>CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use - Comité des médicaments à usage humain</p> <p>CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie</p> <p>COMP : Committee for Orphan Medicinal Products - Comité des médicaments orphelins</p> <p>COFIL : COmité de PILotage</p> <p>CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic PréNatal agréés</p> <p>CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose</p> <p>CREAI : Centre Régional d'Études, d'Actions et d'Informations</p> <p>CRefIX : Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise, et de transfert lancé dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025</p> <p>CRM : Centres de Référence Maladies Rares</p>



	<p>CSL : Comité de Suivi de la Labellisation</p> <p>CSP : Code de la Santé Publique</p> <p>CSS : Code de la Sécurité Sociale</p> <p>CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products - Comité des médicaments à usage vétérinaire</p>
D	<p>DCI : Dénomination Commune Internationale</p> <p>DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins</p> <p>DGRI : Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation</p> <p>DGS : Direction Générale de la Santé</p> <p>DPC : Développement Professionnel Continu</p> <p>DPN : Diagnostic Prénatal</p> <p>DPNI : Diagnostic Prénatal Non Invasif</p>
E	<p>EEE : Espace Économique Européen</p> <p>EMA : European Medicines Agency - Agence européenne des médicaments</p> <p>EMA : Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments</p> <p>EPAR : European Public Assessment Report - Rapport public d'évaluation européen</p> <p>EURORDIS : EUROpean Organization for Rare DISeases - Organisation européenne des maladies rares</p>
F	<p>FDA : Food and Drug Administration - Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux</p> <p>FNPEIS : Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information à la Santé</p> <p>FSMR : Filière de Santé Maladies Rares</p>
H	<p>HAS : Haute Autorité de Santé</p> <p>HCSP : Haut Conseil de Santé Publique</p> <p>HCERES : Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur</p> <p>HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products - Comité des médicaments à base de plantes</p>
I	<p>INED : Institut National D'Études Démographiques</p> <p>INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale</p> <p>IPE : Insuffisance Pancréatique Exocrine</p> <p>IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique</p> <p>IRDiRC : International Rare Diseases Research Consortium</p>
L	<p>LBM-FMG : Laboratoires de Biologie Médicale dédiées au plan France Médecine Génomique</p>

	<p>LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale</p> <p>LoQs : List of Questions</p> <p>LoOI : List of Outstanding Issues</p>
M	<p>MCAD : Medium-Chain-Acyl-CoA-Déshydrogénase</p> <p>MDA : Muscular Dystrophy Association</p> <p>MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation</p> <p>MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation</p>
N	<p>NGS : Next Generation Sequencing</p> <p>NRG : Name Review Group</p>
O	<p>ODA : Orphan Drug Act</p> <p>OAHP : Ostéo Arthropathie Hypertrophante Pneumique</p> <p>ONM : Observatoire National de la Mucoviscidose</p>
P	<p>PCR : Polymerase Chain Reaction - Réaction en chaîne par polymérase</p> <p>PCRD : Programme Cadre de Recherche et Développement</p> <p>PDCO : Paediatric Committee - Comité des médicaments pédiatriques</p> <p>PGR : Plan de Gestion des Risques</p> <p>PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins</p> <p>PNMR : Plan National Maladies Rares</p> <p>PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance</p> <p>PUI : Pharmacie à Usage Intérieur</p> <p>PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique</p>
R	<p>RGO : Reflux Gastro-Œsophagien</p>
S	<p>SAWG : Scientific Advice Working Group - Groupe de travail sur les conseils scientifique</p> <p>SC : Sites Constitutifs</p> <p>SODI : Syndrome d'Obstruction Distale de l'Intestin</p> <p>SPIS : Service Public d'Information en Santé</p>
T	<p>TIR : Trypsine Immuno-Réactive</p>
U	<p>UE : Union Européenne</p>
V	<p>VEMS : Volume Expiratoire Maximale par Seconde</p>

# INTRODUCTION

Les **maladies rares** sont nombreuses, soit 7000 recensées à ce jour (1), mais touchent chacune très peu de patients. Elles diffèrent par une forte hétérogénéité symptomatique mais présentent des caractéristiques communes : chroniques, invalidantes, graves, évolutives et affectant la qualité de vie des patients. Restées méconnues pendant de nombreuses années, elles n'ont suscité que peu d'intérêt de la part des professionnels de santé générant ainsi un manque de connaissances, ce qui explique qu'un phénomène d'errance diagnostique a malheureusement été trop souvent constaté. Au cours de ces deux dernières décennies, la France a su se démarquer progressivement en répondant à ces problématiques par la mise en place de Plans Nationaux et l'élaboration du Plan France Médecine Génomique 2025. En effet, les maladies rares étant à 80% d'origine génétique (1), la France a mis l'accent sur la médecine génomique grâce au séquençage à haut débit visant ainsi à obtenir un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

La prise de conscience des maladies rares, ainsi que l'arrivée de leurs traitements spécialisés appelés « **médicaments orphelins** », se sont faites de manière progressive. En effet, très peu de laboratoires ont osé se lancer dans la recherche et le développement de ces médicaments du fait de leur coût de développement très élevé et du faible nombre de patients atteints par les maladies rares menant à des problèmes de rendement et de faible retour sur investissement. Des directives sont apparues au fil des années pour encadrer le développement de médicaments dans des conditions particulières jusqu'à l'arrivée du premier règlement européen spécifique des médicaments orphelins : le Règlement (CE) N° 141/2000 qui définit un cadre réglementaire propre à ces médicaments. L'Europe a également décidé de changer les choses en encourageant les acteurs de l'industrie pharmaceutique à investir dans le domaine des maladies rares grâce à des mesures incitatives tels qu'une exclusivité commerciale pendant 10 ans, des exemptions de redevances et un accès direct à la procédure centralisée. Cela a ainsi permis de favoriser le développement de médicaments orphelins, dont notamment des traitements pour la maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux : la mucoviscidose (2).

La **mucoviscidose** est une maladie rare, génétique, héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Dans la plupart des cas, elle s'exprime très tôt dans la petite enfance, parfois même dès la naissance. Grâce aux nombreuses actions des associations et l'investissement du ministère de la santé, le dépistage de la mucoviscidose chez les nouveau-nés est obligatoire depuis 2002, ce qui a facilité un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Ses principales manifestations cliniques sont une atteinte respiratoire et une atteinte pancréatique exocrine. Du fait de l'hétérogénéité des symptômes, les patients mucoviscidosiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire impliquant de nombreux acteurs à la fois en milieu hospitalier, dans des centres spécialisés de la mucoviscidose et en ville. Les pharmaciens d'officine ont donc un rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique et la dispensation du traitement. Durant de nombreuses années, le traitement reposait sur un traitement symptomatique par la mise en place d'antibiothérapie, de séances de kinésithérapie, d'opothérapie pancréatique ou encore de supplémentation nutritionnelle. Depuis 2012, de nouvelles thérapeutiques ciblant directement la protéine CFTR sont apparues : KALYDECO<sup>®</sup>, ORKAMBI<sup>®</sup>, SYMKEVI<sup>®</sup> et KAFTRIO<sup>®</sup>. Depuis le 29 juin 2021 (3), SYMKEVI<sup>®</sup> et KAFTRIO<sup>®</sup> sont remboursés par la sécurité sociale, ce qui a été perçu comme un soulagement de la part des patients. Considérée comme une véritable « révolution thérapeutique », KAFTRIO<sup>®</sup> en association avec le KALYDECO<sup>®</sup> a littéralement changé la qualité de vie des patients.

Le but de cette thèse est donc de rappeler à quel point les personnes atteints par des maladies rares méritent d'avoir un traitement adapté comme tout autre patient. Ainsi, dans une première partie, l'évolution progressive de la prise de conscience des maladies rares grâce aux différents plans nationaux sera mise en lumière. Dans une deuxième partie, le développement d'un médicament orphelin de la désignation orpheline jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché sera expliqué. Dans une troisième partie, un exemple concret d'une maladie rare, la mucoviscidose, et les innovations thérapeutiques correspondantes, seront développés.

# PARTIE I : MALADIES RARES & PLANS NATIONAUX

## 1.1. Généralités

### 1.1.1. Définitions

Au cours des deux dernières décennies, d'important progrès ont été réalisés concernant différents domaines de la santé. La médecine a investi sur la recherche et a réussi à éradiquer de nombreuses maladies, à réduire la mortalité infantile et à prolonger la durée de vie de patients. Cependant, il existe encore aujourd'hui des maladies pour lesquelles il n'existe ni diagnostic, ni prévention, ni traitement. Il s'agit d'un ensemble de maladies dites « maladies rares ».

4 % (4) de la population mondiale est atteinte d'une maladie rare, soit 350 millions de personnes à travers le monde, environ 25 millions de personnes en Europe (5) et plus de 3 millions de personnes en France soit 4,5% de la population française (6). Chaque année, 250 à 280 nouvelles maladies sont découvertes grâce aux progrès de la recherche en génétique (7).

Une maladie rare ne peut pas être définie de façon universelle (8), elle dépendra des lois et des politiques adoptées par chaque région ou pays. Aux États-Unis (9), une maladie rare est définie par l'Orphan Drug Act de 1983 comme une affection qui touche moins de 200 000 personnes. Dans l'Union Européenne (UE), la **définition** des maladies rares a été adoptée par le programme d'action communautaire sur les maladies rares 1999-2003 comme étant : « les maladies dont la prévalence ne dépasse pas 5 pour 10 000 personnes, soit moins d'1 personne sur 2000 » (10).

Selon l'Institut National d'Études Démographiques (INED), la **prévalence** est représentée par : « Le nombre de cas de maladies enregistrés pour une population déterminée et englobant aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas ». Le taux de prévalence est : « le nombre de personnes souffrant d'une maladie particulière à un moment donné, par population exposée au risque de cette maladie. Il est exprimé pour 1000 personnes ». (11)

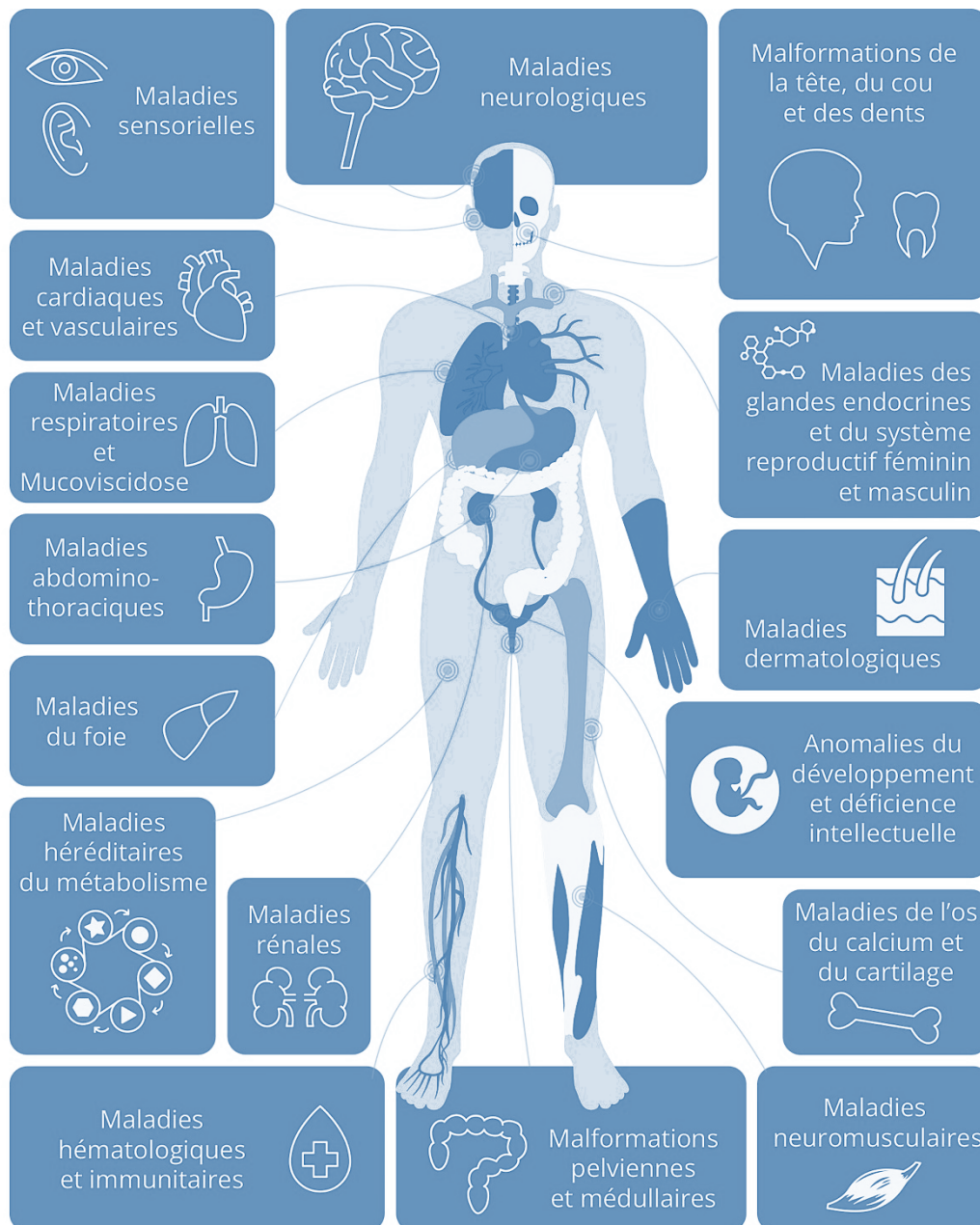
Elle doit être distinguée de l'**incidence** qui est définie comme telle : « Nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population ». Le taux d'incidence est représenté par : « le nombre d'individus ayant contracté une maladie pour 1000 personnes exposées au risque de cette maladie. Il se calcule en général pour une année ». (12)

Il est important de bien faire la différence entre une maladie rare et une maladie **orpheline**. Une « maladie orpheline » se définit comme une maladie rare ne bénéficiant pas d'un traitement efficace (5). La majorité des maladies rares sont orphelines mais l'inverse n'est pas vrai : la trisomie 21 touche plus de 80 000 personnes en France et est pourtant dépourvue de traitement. (13)

Une base de données en ligne sur les maladies rares et les médicaments orphelins fut créée en France en 1997 par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (14). **Orphanet** a développé une nomenclature spécifique pour les maladies rares où chaque maladie rare aura un identifiant unique : le code ORPHA. L'objectif étant d'accroître la visibilité de ces maladies dans les systèmes d'information, de fournir des informations de haute qualité pour tous et ainsi améliorer les connaissances (15). Orphanet s'est progressivement implanté à travers le monde et est considéré aujourd'hui comme le portail d'information de référence pour tout public. (16)

### 1.1.2. Origines et caractéristiques

Une **maladie rare** peut être une maladie toxique, une maladie infectieuse, une maladie génétique, un cancer rare, une malformation congénitale, une maladie auto-immune, une maladie infectieuse tropicale, une maladie dégénérative... (8)



**Figure 1 : Origines des maladies rares (17)**

À ce jour, sur les 7000 maladies rares répertoriées, environ 80 % sont d'origine **génétique**. (1)

Les manifestations cliniques peuvent se développer très tôt, dès la naissance comme le cas de la mucoviscidose ou plus tard durant l'enfance : 50% des maladies rares touchent des enfants de moins de 5 ans. (5)

En dépit d'une grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes. Dans 65% des cas, elles sont graves, chroniques, invalidantes, évolutives et affectent significativement la qualité de vie des personnes atteintes. (18)

Concernant les statistiques, le premier Plan National Maladies Rares (PNMR) explique qu'elles se caractérisent par « un début précoce dans la vie, deux fois sur trois, avant l'âge de 2 ans ; des douleurs chroniques chez un malade sur cinq ; la survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans la moitié des cas, à l'origine d'une incapacité réduisant l'autonomie dans un cas sur trois ; la mise en jeu du pronostic vital dans presque la moitié des cas, les maladies rares expliquant 35 % des décès avant l'âge de 1 an, 10 % entre 1 et 5 ans et 12 % entre 5 et 15 ans ». (18)

Une **disparité** existe entre les différentes maladies rares : une maladie rare peut toucher des milliers de personnes comme que quelques dizaines de personnes. Le premier PNMR a dénombré en France « 15 000 malades atteints de drépanocytose, 8 000 malades atteints de sclérose latérale amyotrophique, 5 000 à 6 000 malades atteints de mucoviscidose, 400 à 500 malades atteints de leucodystrophie et moins de 100 cas dans le monde de progéria ». (18)

La prise de conscience de la place des maladies rare a été progressive. A partir des années 90, des actions concrètes ont commencé à se mettre en place afin de mettre les maladies rares au centre des préoccupations et de les considérer enfin comme un réel enjeu majeur de santé publique.

### **1.1.3. L'odyssée diagnostique**

Le diagnostic exact d'une maladie rare est très difficile à poser du fait de l'absence de symptômes différentiels. Cela explique ainsi des erreurs de diagnostic voire une absence de diagnostic qui retardent la prise en charge adaptée par un traitement spécifique. Dans le monde scientifique et médical, le terme d'« odyssée diagnostique » est utilisé.

Il est très important de distinguer l'impasse diagnostique de l'errance diagnostique.



En France, 20 à 25 % (19) des patients n'ont pas pu avoir accès à un diagnostic étiologique précis. On parle d'**impasse diagnostique**. Dans le PNMR 3, elle est définie comme telle : « résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles en l'état de l'art. Elle concerne les malades atteints d'une forme atypique d'une maladie connue, ou d'une maladie dont la cause génétique ou autre n'a pas encore été reconnue ». (20)

Dire qu'un diagnostic ne fera pas avancer les choses lorsqu'il n'existe pas encore de solutions thérapeutiques spécifiques est totalement insensé puisque le diagnostic permettra aux familles de mettre un nom sur la maladie de leurs enfants, de faire partie d'un groupe, de se sentir moins seuls et ainsi d'avancer dans la lutte contre cette pathologie. Le diagnostic a une place primordiale dans le parcours de soin du patient car plus le diagnostic est réalisé tôt, moins les conséquences vont être importantes. Selon les résultats d'une enquête de l'AFM Téléthon (21), une réelle différence s'observe à tout niveau avant et après le diagnostic, que ce soit au niveau médical ou au niveau social.

Concernant l'**errance diagnostique**, elle est définie dans le PNMR 3 comme « la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé ». (20)

Le laps de temps avant de poser un diagnostic clair et précis est très variable : un patient peut rester des mois, des années voir même toute une vie sans diagnostic. Sa durée est estimée à 4 à 5 ans en moyenne. (20)

Afin d'évaluer l'impact de ces dérives diagnostiques sur la vie des patients et de leurs familles, plusieurs études portées par des collectifs associatifs ont été menées en France ces dernières années :

#### 1. Observatoire des maladies rares

L'observatoire des maladies rares est un projet créé par le service d'information et de soutien de référence sur les maladies rares « Maladies Rares Infos Services ». Mis en place de 2011 à 2017, son objectif a été d'améliorer les connaissances sur les différentes situations possibles que peuvent connaître les patients et leurs proches dans le but de développer de nouveaux axes d'amélioration. (22)

En 2011, une enquête quantitative est réalisée auprès des utilisateurs de Maladies Rares Info Services. Le quotidien des patients et de leurs familles va être analysé afin de relever des données pertinentes sur trois thématiques : l'errance diagnostique, l'accès à l'information et la prise en charge financière des soins, produits et prestations. Nous nous intéressons uniquement aux résultats portant sur l'errance diagnostique. Cette enquête a recensé 121 pathologies sur 198 participants. Parmi eux 127 sont des malades et 71 font partie de l'entourage (parents ou proches). Deux résultats sont importants à soulever, un diagnostic établi et fiable est retrouvé dans 85% des cas mais malheureusement, 50% des patients malades avaient un délai de plus de trois ans avant d'avoir un diagnostic posé. Cela confirme la problématique d'errance diagnostique. (23)

Une étude de 2015 intitulée « Parcours de santé et de vie ou parcours du combattant ? » s'articule autour de deux enquêtes : la première, qualitative, réalisée en septembre 2014 sur 11 personnes rassemblant malades, proches de malades ainsi que aussi des professionnels ; et la seconde, quantitative, a eu lieu du 17 novembre 2014 au 9 janvier 2015 auprès des usagers de Maladies Rares Info Services. Au total, 448 réponses ont été analysées statistiquement. Les résultats publiés dans le communiqué de presse (24) de l'Observatoire des maladies rares en 2015 ont permis de relever une information pertinente : « 21% des personnes malades concernées par l'enquête et disposant d'un diagnostic ont eu une errance diagnostique égale ou supérieure à 6 ans ».

## 2. Enquête de l'AFM-Téléthon

Depuis sa création en 1958, l'Association Française contre les Myopathies (AFM)-Téléthon réunit des patients atteints de maladies rares ainsi que leurs proches dont l'objectif commun est de gagner ce combat contre la maladie. Son slogan « Innover pour guérir » exprime de façon claire la place centrale de l'innovation au sein de sa stratégie. Elle est à l'initiative de la Plateforme Maladies Rares créée en 2001 ainsi que de la Fondation Maladies Rares. Au fil des années, de par son succès ainsi que par les nombreux dons récoltés lors des émissions du Téléthon, elle occupe une place de choix dans la recherche et le développement des maladies rares dans le monde entier. Parmi ses différentes actions, elle offre son soutien à des jeunes chercheurs, à des projets scientifiques innovants ainsi que des essais cliniques pour les maladies rares. (21) (25) (26)

Concernant l'enquête menée fin 2015, 1535 questionnaires ont été envoyés par les équipes régionales de l'AFM-téléthon aux malades identifiés sans diagnostic précis et seulement 288 réponses ont été récupérées. Les résultats statistiques à retenir sont :

- « Un temps d'attente moyen avant d'avoir un diagnostic : 16 ans
- 18 % attendent depuis plus de vingt ans
- 91 % n'ont pas de diagnostic précis
- 67 % ont baissé les bras à un moment de leur parcours
- 63 % ont vu plusieurs médecins sans réponse satisfaisante ». (21)

### 3. Enquête du CREAI

Cette étude intitulée « Attentes et besoins des malades et des familles » a été réalisée par le Centre Régional d'Études, d'Actions et d'Informations (CREAI) Languedoc-Roussillon en juillet 2009, à la demande de l'antenne Languedoc-Roussillon de l'Alliance Maladies Rares.

Menée pendant deux ans, il s'agit de la plus grande enquête régionale concernant les maladies rares jamais réalisée. Son objectif est de comprendre les attentes et les besoins des malades et de leurs familles en Languedoc-Roussillon mais pas uniquement puisque les résultats ont été transposables dans toute la France. (27)

Concernant la méthodologie de l'étude, 132 questions ouvertes et fermées ont été posées à 444 malades touchés par au moins 166 pathologies différentes, soit 195 enfants et 240 adultes. Le but étant d'obtenir à la fois des réponses brèves et définies mais également des témoignages nécessitant une analyse sémantique.

Le résultat important qui ressort de cette enquête est que sur les 444 personnes, le temps pour poser un diagnostic était supérieur à 1 an dans 66% des cas. Ce diagnostic est de façon majoritaire réalisé par un spécialiste des maladies rares et non par un médecin généraliste par manque de connaissances. Cela marque l'importance de l'implantation des centres de référence afin d'avoir des personnes qualifiées sachant identifier une maladie rare et ainsi éviter cette odyssée diagnostique.

#### 4. Enquête de l'EURORDIS

Fondée en 1997, l'European Organization for Rare Diseases (EURORDIS) est un collectif qui regroupe plus de 1000 associations de malades dans 70 pays ainsi que des individus actifs dans le domaine des maladies rares. Alliance non gouvernementale, internationale et à but non lucratif, elle est dirigée par des patients et financée par ses membres, l'AFM-Téléthon, la Commission européenne (CE), des fondations privées et le secteur de la santé. Son champ d'action couvre plus de 4000 pathologies : elle est le porte-parole européen de plus de 30 millions d'individus vivant avec une maladie rare. Elle élabore continuellement de nouveaux plans d'actions afin de placer les maladies rares en tant que priorité des programmes européens de santé publique et de recherche. En effet, étant représentée au sein de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), elle a participé à l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins en 1999. (28)

Concernant l'enquête européenne qui a eu lieu en 2009 sur des patients touchés par huit maladies rares relativement communes en Europe, le délai d'errance diagnostique était entre cinq et trente ans pour 25 % des patients et pendant cette attente, 40 % avaient reçu un diagnostic erroné. Un diagnostic tardif ou inexact retarde la mise en route d'un traitement spécifique approprié et peut avoir des conséquences irréversibles. (19)

#### 5. Enquête ERRADIAG

Menée par l'association « Alliance maladies rares » et publiée en 2016, elle a interrogé à travers un questionnaire 478 malades, 338 parents et 28 accompagnants fournissant ainsi 844 réponses interprétables. (29)

Cette étude a permis de relever plusieurs points importants tout au long du parcours de soin d'un patient atteint de maladie rare.

Tout d'abord, des chiffres motivants : 34 % des participants attendent moins de six mois avant de dénommer leur maladie, mais malheureusement 22 % attendent plus de cinq ans. Le pourcentage de patients diagnostiqués et dirigés dans des structures adaptées en moins d'un an était de 62% entre 2011 et 2016 alors qu'il n'était que de 55 % pour les personnes diagnostiquées avant 2011. Le délai d'attente afin d'être correctement orienté a donc diminué

avec le temps. La situation s'est améliorée au fil des années et cela est liée à plusieurs facteurs tels qu'une meilleure sensibilisation du public et des professionnels de santé, une évolution des connaissances des maladies rares ainsi que l'apparition des Centres de Référence des Maladies Rares (CRMR) et des Centres de Compétences des Maladies Rares (CCMR). Ils fournissent 39% des diagnostics définitifs.

Toutes ces études montrent que malgré des améliorations grandissantes chaque année, l'errance diagnostique est toujours présente. Il n'existe pas à ce jour de cause unique imputable à cette errance mais ce qu'il faut retenir c'est que les associations et fédérations des maladies rares doivent continuer à se battre et à mettre la recherche sur les maladies rares au centre des préoccupations de santé publique. De plus, informer et sensibiliser davantage les professionnels de santé est primordial. Chaque professionnel doit rester alerte lorsqu'un patient arrive dans son cabinet sans avoir aucune idée de la pathologie qu'il présente. Il faut avoir le réflexe de se dire en tant que professionnel de santé « Et si c'était une maladie rare ? ». Cela permettrait ainsi d'orienter les patients vers des confrères susceptible de connaître la maladie.

#### **1.1.4. Prise en charge**

Une fois le diagnostic posé, débute le questionnement sur l'existence d'un traitement.

Pour 85% (17) des maladies rares existantes, aucun traitement ne permet de guérir complètement les patients. L'absence de traitement est dû aux nombreuses limites (30) qui accompagnent le développement de médicaments orphelins : un très faible nombre de patients touchés par des maladies rares, une hétérogénéité en termes de physiopathologie qui entraîne une incompréhension de l'évolution de la maladie, un manque de biomarqueurs pour prédire les résultats, un manque de « précédent » règlementaire ainsi qu'un manque d'harmonisation du processus d'approbation entre les différentes agences nationales.

Toutefois, il est important de se rendre compte que quand on parle de prise en charge, il ne faut pas uniquement se limiter à la dimension thérapeutique. L'exactitude du diagnostic ainsi que les dimensions psychologiques et sociales sont des éléments à intégrer à la prise en charge globale du patient afin que le parcours de soin soit le plus adapté au patient.

La France a élaboré **trois plans nationaux** afin de palier à ces différentes problématiques.

Parmi les différentes actions concrètes réalisées durant le premier PNMR, soit le « Plan National Maladies Rares 2005-2008 », l'ouverture de CRMR et de CCMR a permis de réduire l'errance diagnostique et d'améliorer la prise en charge des maladies rares dans la France entière : une prise en charge adaptée est désormais plus rapidement proposée. (19)

Ensuite vingt-trois Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) ont été implantées grâce à la mise en place du deuxième PNMR en 2011.

Afin de se concentrer sur la diminution de l'impasse diagnostique, la France a rédigé un troisième PNMR conjointement au Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025. L'objectif commun à ces deux plans étant que chaque patient ait les mêmes chances de diagnostic grâce aux nouvelles technologies de séquençage.

Les différents axes et missions des Plans Nationaux seront développés dans la partie suivante.

### **1.1.5. Vers un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée**

#### **1.1.5.1. Émergence du séquençage à haut débit pour le diagnostic génétique**

L'apparition du séquençage de l'ADN a débuté via la **méthode de Sanger**, considérée comme la méthode de référence pour séquencer l'ADN dans les années 1970. Au fil des années, la recherche étant de plus en plus pointue, les scientifiques se sont rendu compte que cette technique n'était pas si efficace pour les patients sans éléments cliniques probants car les gènes devaient être étudiés individuellement, ce qui est donc très compliqué sans avoir au préalable une suspicion diagnostique permettant d'être orienté vers un gène candidat. (19)

Initié en 1990 et achevé en 2003, « **Human Genome Project** » a été décrit comme « l'un des plus grands exploits scientifiques de l'histoire » (31) selon le National Human Genome Research Institute. Ce projet international a permis le premier séquençage d'un génome humain pour un coût de plus de trois milliards de dollars. Trop long et trop onéreux pour une pratique de routine, des scientifiques ont cherché à aller encore plus loin et au fil des années, les stratégies de séquençage se sont perfectionnées.

De nouvelles technologies de séquençage sont apparues durant les années 2000, permettant ainsi le développement d'une nouvelle approche. On parle de « révolution technologique » dans le domaine de la génomique grâce au **Séquençage Haut Débit** (SHD) soit le Next Generation Sequencing (NGS) qui permet de traiter des millions de séquences en parallèle.

Le diagnostic d'une maladie rare peut-être envisagé selon trois méthodes d'utilisation : le séquençage de panels ciblés de gènes, le séquençage de l'exome et le séquençage du génome entier soit « pangénomique ». (32)

De nombreux projets internationaux autour de la médecine personnalisée basée sur les analyses génétiques ont éclos depuis 2010 (33). Par exemple, l'Initiative Genomics England, la Precision Medicine Initiative aux États-Unis et le remboursement du NGS en Estonie. La médecine de précision commence à s'implanter à travers le monde.

Le questionnement autour de la médecine génomique a commencé à prendre de l'ampleur en France à partir de 2015. La **médecine génomique** est une médecine de précision permettant de déterminer l'origine génétique d'une maladie rare (34). Sachant que 80 % des maladies rares sont d'origine génétique, l'identification de la cause via des méthodes de séquençage de l'ADN est donc indispensable. Grâce aux avancées technologiques permettant un séquençage du génome en routine, une prise en charge plus adaptée et plus personnalisée sera possible pour le diagnostic mais également pour les soins. Les patients atteints de maladies rares seront favorisés afin d'avoir accès au séquençage en priorité mais au plus le séquençage sera intégré dans la pratique quotidienne et au plus les maladies « classiques » pourront en bénéficier. (35)

Les objectifs du séquençage génomique sont : (36)

- « De distinguer les différents profils de patients
- D'identifier les modifications génétiques impliquées dans la maladie
- De rendre un réel diagnostic et ainsi réduire voire éradiquer l'errance diagnostique et l'impasse diagnostique de patients qui passent souvent d'établissement en établissement avant d'être dépistés
- De mieux cibler les traitements en fonction du patient et ainsi permettre aux médecins de prescrire les thérapies les plus adaptées : on parle de médecine personnalisée ».

### **1.1.5.2. Plan France Médecine Génomique 2025**

La médecine génomique est en train de révolutionner la prise en charge des patients.

La France a su s'imposer via l'élaboration du PFMG 2025 afin de garantir une **équité d'accès** aux nouvelles technologies sur l'ensemble du territoire. En avril 2015, le premier ministre missionne Yves Levy, directeur général de l'INSERM et président de l'Alliance pour les sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN), de rédiger un plan d'action et de créer des groupes de travail.

Un an plus tard, un rapport est remis au premier ministre et identifie quatre enjeux majeurs : l'organisation de la santé publique ainsi que les aspects scientifiques et cliniques, technologiques et économiques.

400 millions d'euros (37) ont été investis pour mettre en place ce plan. La France est l'un des premiers pays à investir le champ de la médecine génomique.

Le PFMG 2025 vise 3 objectifs : (34)

1. Préparer à l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins courant et dans la prise en charge des pathologies.
2. Mettre en place une filière nationale de médecine génomique au service des patients permettant de favoriser la recherche en développant des infrastructures nationales.
3. Placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée.

Tout a commencé lorsqu'en décembre 2016, un appel à projets a été lancé concernant les plateformes de séquençage. Suite à un choix établi par un jury international, le lancement des deux premières plateformes françaises de séquençage génomique à très haut débit a été annoncé par le premier ministre le 17 Juillet 2017 à travers un communiqué de presse : **SEQOIA** et **AURAGEN** (Auvergne Rhône-Alpes GENomique) (37). Cet évènement constitue la première étape du déploiement du PFMG, élaboré par l'Alliance AVIESAN.



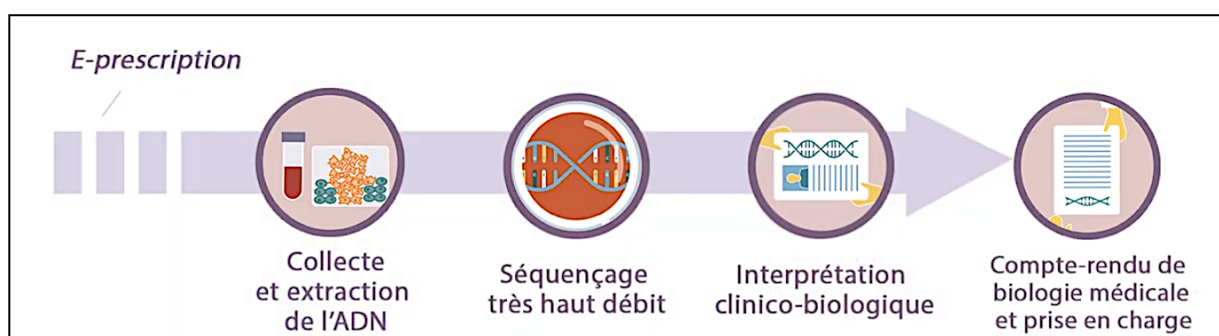
Un Collecteur Analyseur de Données (CAD) sera également mis en place permettant aux équipes de recherche d'accéder aux données génomiques et phénotypiques de milliers de patients et ainsi constituer une base de données génomiques. Une autre structure permettra de suivre l'innovation technologique et les progrès autour du séquençage : le CReFIX. C'est un Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise, et de transfert lancé dans le cadre du PFMG 2025.

SEQOIA et AURAGEN sont en charge d'effectuer les examens de séquençage de génomes entiers à partir de prélèvements sanguins et de tissus pour l'ensemble du territoire national afin qu'aucun patient ne soit mis de côté : selon la région dans laquelle le prescripteur se trouve, les analyses du patient seront envoyées sur SEQOIA ou AURAGEN. SEQOIA, situé à Paris, prend en charge les régions Ile-de-France, Hauts-de-France, Normandie, Bretagne, Pays-de-La-Loire, Centre-Val-de-Loire et AURAGEN, situé à Lyon, s'occupe des régions Auvergne Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Grand Est, Languedoc Roussillon, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Provence Alpes Côte-d'Azur, Corse et Outre-Mer.

Chaque plateforme peut séquencer et interpréter l'équivalent de **18 000 génomes par an** grâce à des équipements de pointe. Elles permettront ainsi l'accès de tous les Français à la médecine génomique.

Elles ont commencé à fonctionner dès la fin 2018 et agissent à plusieurs niveaux :

- **pré-analytique** : réception des prélèvements et qualification, extraction des acides nucléiques, gestion des non-conformités
- **analytique** : analyse génomique et traitement bio-informatique
- **post-analytique** : interprétation médicale



**Figure 2 : Étapes du séquençage génomique (38)**

Du point de vue du **patient**, tout commence par une consultation « classique » avec un médecin dans un centre de santé. Après consultation avec ses équipes et si nécessaire, le médecin peut évoquer le recours à un séquençage du génome et réaliser une prescription. Si le patient est d'accord pour aller plus loin, le médecin lui explique clairement les modalités de la démarche et lui fait signer un consentement. Le prélèvement est effectué puis envoyé dans un Laboratoire de Biologie Médicale dédié au Plan France Médecine Génomique (LBM-FMG) afin d'être séquencé, analysé et interprété. Le médecin rend le résultat au patient et lui propose alors une prise en charge adaptée.

Le séquençage du génome est malheureusement souvent présenté en dernière intention par les médecins. Proposé suite à un échec par séquençage de panels de gènes et uniquement si les parents insistent fortement en raison d'une errance diagnostique depuis plusieurs années, il a pourtant été prouvé que prescrit en première intention, il permet d'éviter de nombreux coûts dus à une multitude d'analyses génétiques et de consultations médicales sans résultat. D'un point de vue global, ce plan incite tous les professionnels de santé à proposer de façon plus systématique un séquençage du génome aux patients en errance diagnostique.

Les LBM-FMG sont équipés de séquenceurs de dernière génération, d'outils d'analyse bio-informatiques et de ressources statistiques. Les données obtenues du séquençage font l'objet d'un traitement bio-informatique et d'une interprétation médicale pour identifier les variants génomiques en lien avec la maladie du patient. Les résultats de cet examen font l'objet d'un compte rendu de biologie médicale signé par un médecin habilité par les LBM-FMG.

Afin d'évaluer si ces plateformes sont efficaces et apportent réellement quelque chose au parcours de soin du patient, elles seront évaluées et si les résultats sont à la hauteur des attentes, une étape de « **généralisation** » prévue par le PFMG 2025 permettra de créer d'autres plateformes de séquençage. De nombreux laboratoires restent frileux concernant la technique de séquençage pangénomique du fait de son coût et de sa complexité d'analyse bio-informatique et d'interprétation clinico-biologique. Cela nécessite la mobilisation de nombreux spécialistes tels que des biologistes, des informaticiens et des généticiens qui doivent être formés en amont à ces nouvelles technologies. De nouvelles unités dans les laboratoires doivent ainsi être dédiées à ces méthodes afin de créer des équipes pluridisciplinaires capables de mettre la médecine de précision au centre du parcours de soin.

L'objectif du séquençage à très haut débit est de permettre, à long terme, d'intégrer la médecine génomique dans la **pratique clinique** et dans le parcours de soins du patient. (39)

## **1.2. De la découverte des maladies rares aux Plans Nationaux**

### **1.2.1. Chronologie de la prise de conscience des maladies rares**

La France a été pionnière dans le domaine des maladies rares puisque c'est le premier pays européen à avoir mis en place un plan national. Grâce aux nombreux mouvements associatifs, les maladies rares sont devenues au fil des années une **préoccupation majeure de santé publique**, avec un soutien grandissant des pouvoirs publics. (40)

Les États-Unis étant toujours en avance sur le reste du monde, comme pour l'Orphan Drug Act, c'est un acteur américain, Jerry Lewis, qui est à l'origine du Téléthon soit un marathon télévisé caritatif en 1966. En France, ce sont deux hommes, Bernard Barataud, président de l'AFM, et Pierre Mirambeau, directeur du développement, qui sont à l'initiative de la transposition du concept américain afin de créer un téléthon français en 1986. Persuadés que cette idée va permettre d'attirer l'attention des Français sur les maladies rares et ainsi les sensibiliser, ils font apparaître sur France 2 le premier téléthon télévisé français en 1987. Ce fut un des éléments déclencheurs de la reconnaissance de l'existence de ces maladies. Depuis ce jour, ce programme est ainsi organisé chaque année afin de rappeler que les maladies rares sont toujours présentes, de maintenir leur visibilité mais également afin d'obtenir des dons pour aider à financer la recherche sur les maladies rares. (41)

Sept ans après le premier téléthon français télévisé, un rapport intitulé « Les orphelins de la santé » suggérant des actions en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins a été remis au directeur général de l'INSERM. En tant que ministre de la santé, Madame Simone Veil, répond à ce rapport par l'élaboration d'une « mission des médicaments orphelins » au ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Ses deux objectifs cibles étaient de « contribuer à promouvoir une politique européenne » et d'« accompagner ce projet européen par des actions nationales ».

En 1997, **Orphanet** voit le jour. Créé par l'INSERM et la Direction Générale de la Santé (DGS), ce portail d'informations permet de réunir les connaissances disponibles sur les

maladies rares et les médicaments orphelins disponibles à cette époque. Il est en libre accès pour tous publics. Les associations de maladies rares commencent à éclore, la Fédération des maladies orphelines et EURORDIS font leur apparition la même année.

Le 16 décembre 1999 (42), suite aux différentes actions des acteurs français impliqués dans la lutte contre les maladies rares, le Parlement européen et le Conseil de l'UE ont adopté le « **Règlement (CE) N° 141/2000** du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins » (43). Parmi ses nombreux objectifs, les deux principaux consistent à définir des critères spécifiques afin de désigner les médicaments orphelins et établir des mesures incitatives pour la recherche, le développement et la commercialisation de ces médicaments. (44)

Durant l'année 1999, un forum intitulé « Maladies rares et système de santé » a eu lieu à l'initiative de plusieurs associations de patients dont l'AFM-Téléthon. A la suite de ce forum, un rapport est rédigé afin de suggérer une meilleure promotion de la recherche, une prise en charge adaptée aux patients et de meilleures données disponibles sur les maladies rares.

Le 24 février 2000, l'Alliance maladies rares naît de l'union de 240 associations de patients atteints de maladies rares. En rassemblant plusieurs associations, elle vise à ce que tous les patients aient une égalité d'accès aux soins de façon à améliorer leur qualité de vie ainsi qu'à faire avancer les recherches cliniques. Elle est perçue comme le porte-parole de trois millions de français et attire ainsi l'attention des pouvoirs publics mais également des professionnels et institutions de santé. (45)

En 2001, la « Plateforme Maladies Rares » est élaborée afin de réunir six entités autonomes de la lutte contre les maladies rares sur un même site web : l'Alliance Maladies Rares, l'AFM-Téléthon, EURORDIS, la Fondation Maladies Rares, Maladies Rares Infos Services et l'unité de service de INSERM qui a créé Orphanet.

La mise en place du premier **Plan National Maladies Rares** (PNMR) est annoncé en 2003 par le ministre Jean-François Mattei. Ce plan sera établi dans le cadre de la loi de santé publique 2004-2007 (JO n°185 du 11 août 2004, loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique). Fin 2004, le PNMR 2005-2008 est lancé. (5)

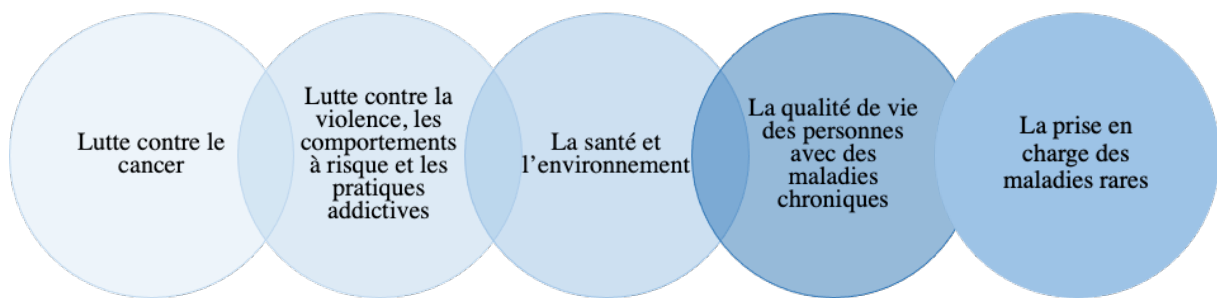
## 1.2.2. Plans Nationaux

### 1.2.2.1. Plan National Maladies Rares 1 : 2005 – 2008

#### 1.2.2.1.1. Introduction

La loi du 9 août 2004 (46) relative à la politique de santé publique a défini cent objectifs dans différentes problématiques de santé considérées comme prioritaires dans un délai de cinq ans.

Afin de les atteindre, cinq plans nationaux ont été élaborés durant la période 2004-2008 :



**Figure 3 : Plans Nationaux issus de la loi du 9 août 2004**

Les maladies rares ont donc été retenues comme l'une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Inscrit dans cette loi, le PNMR 2005-2008, fait suite à l'émergence progressive d'une politique française spécifique sur les maladies rares depuis les années quatre-vingt, en liaison étroite avec les associations de malades et l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins.

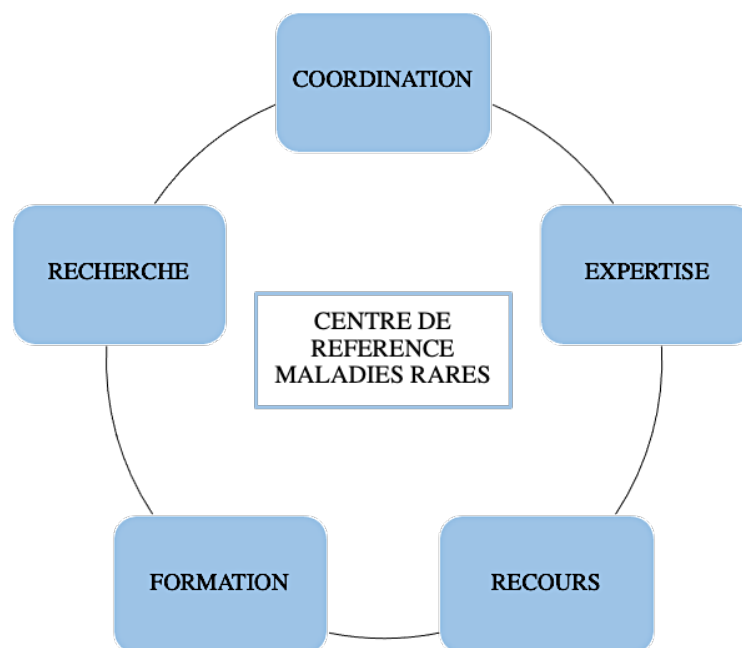
Le PNMR 1 a pour objectif principal (17) d'assurer une équité d'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des maladies rares. Il s'articule autour de 10 axes :

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

Il a permis la **labellisation** de 131 CRMR ainsi que 500 CCMR.

#### 1.2.2.1.2. Centres de Référence Maladies Rares

Un centre de référence réunit une équipe hospitalière constituée d'experts d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. Les équipes sont constituées majoritairement de personnel médical mais s'entourent notamment de compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales. Son champ d'action se développe autour de 5 missions principales :



**Figure 4 : Les cinq missions des Centres de Référence des Maladies Rares**

Considéré comme le **réfèrent** et l'**expert** des maladies rares, le CRMR doit travailler en collaboration avec différentes entités : les CCMR, les professionnels de santé à l'hôpital et en ville, les structures éducatives/médico-sociales/sociales, les associations de patients ainsi que les FSMR à laquelle il est rattaché. Un rôle de conseil et d'information auprès de ses pairs lui sera attribué.

Il assure à la fois « une prise en charge de proximité et un rayonnement au niveau régional, national, européen voire international » (47). Les maladies rares n'étant que très peu connues, des personnes viennent de très loin afin de rencontrer des experts de leur maladie rare. Les équipes de ces centres sont variées ce qui permet une prise en charge pluridisciplinaire et

pluriprofessionnelle pour toutes les étapes du parcours de soin : diagnostic, traitement et accompagnement des patients. La prise en charge au sein de ces centres est globale.

L'enseignement et la formation sont également mis en avant dans les CRMR. En effet, en collaboration avec sa FSMR de rattachement, il fait la promotion ou anime lui-même des cours universitaires, post-universitaires et extra-universitaires dans le domaine des maladies rares. Ces enseignements sont disponibles pour tout le monde et à n'importe quel stade d'étude : en formation initiale ou en formation professionnelle continue.

Pour les maladies rares pour lesquelles il est labellisé, il met en place des programmes de recherche. Les CRMR et les CCMR ont pour obligation de renseigner la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR).

Concernant l'organisation des CRMR, un centre de référence coordonnateur et son responsable médical sont nommés afin de diriger le réseau de CRMR et ce, pour 5 ans. Durant cette période, il est en charge de définir un plan d'actions définissant les activités propres à chaque centre du réseau. Ce plan sera revu annuellement. Le centre coordonnateur peut-être aidé par des centres de référence constitutifs. Ils doivent remplir l'une des conditions suivantes : « assurer une prise en charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur et de structurer ainsi la liaison pédiatrie-adulte ; assurer les mêmes missions que le site coordonnateur, la prévalence ou la diversité des maladies rares concernées par le réseau CRMR légitimant l'organisation territoriale retenue ».

Une enveloppe budgétaire spécifique est allouée pour le financement des CRMR car ils font partie des établissements de santé qui participent aux Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI).

#### **1.2.2.1.3. Centres de Compétences Maladies Rares**

Le but primaire des CCMR étant de développer le maillage de **proximité** en lien avec son CRMR de rattachement afin d'améliorer l'ensemble du parcours de soin au plus proche du domicile du patient. Concernant ses équipes, elles sont constituées des mêmes catégories de professionnels que les CRMR.

Tout comme les centres de référence, ils ont un rôle à jouer dans l'enseignement, la formation et à la recherche pour les maladies rares relevant de sa compétence. Propre au CCMR, la télémédecine sera développée.

Contrairement aux CRMR, les CCMR n'ont pas d'enveloppe budgétaire spécifique.

Afin de réaliser un **bilan global** sur ce qu'a apporté ce premier plan national, une analyse détaillée a été réalisée en 2009 par le Haut Conseil de la santé publique (HSCP). Une évaluation interne menée par le ministère chargé de la santé ainsi que l'ensemble des directions, institutions et agences concernées a eu lieu en parallèle. (48)

Les résultats positifs qui ressortent de cette analyse sont un meilleur accès aux soins, un effort remarquable sur les fonds investis dans la recherche, une mobilisation de nombreux acteurs des maladies rares, une information plus développée et plus accessible à tous grâce à Orphanet et surtout l'élaboration de centres spécialisés soit de 131 CRMR et de 500 CCMR. Concernant les points à améliorer, un manque de connaissances à plusieurs niveaux est toujours d'actualité concernant l'épidémiologie mais aussi l'organisation du dépistage. Une meilleure formation des professionnels doit être envisagée.

Ce travail de synthèse des différentes actions menées durant le premier PNMR a permis de proposer des axes d'amélioration pour l'élaboration du 2<sup>ème</sup> PNMR.

### **1.2.2.2. Plan National Maladies Rares 2 : 2011 – 2014**

#### **1.2.2.2.1. Introduction**

L'élaboration de ce deuxième plan national a permis à la France de renforcer son implication dans le domaine des maladies rares. Il comporte 15 mesures, 47 actions et s'articule autour de 3 axes principaux :

- Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient
- Axe B : Développer la recherche sur les Maladies Rares
- Axe C : Amplifier les coopérations européennes et internationales



Il s'est inscrit dans la continuité du premier PNMR en considérant avec la plus haute importance les recommandations données lors de l'évaluation du PNMR 1 par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (5). Une des actions majeures de ce plan est le développement de 23 FSMR.

Elles ont pour objectifs de :

- Diminuer l'errance diagnostique
- Faciliter une prise en charge globale
- Accélérer l'innovation

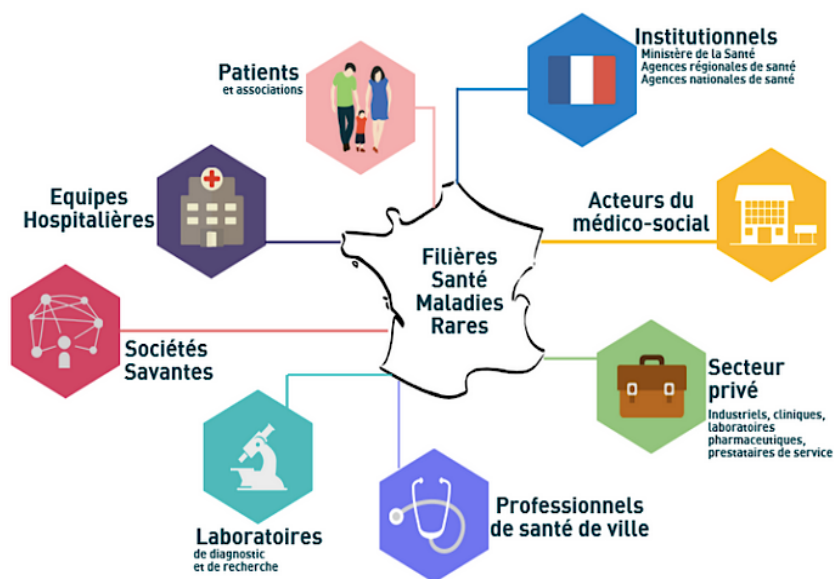


**Figure 5 : Les vingt-trois Filières de Santé Maladies Rares**

#### 1.2.2.2.2. Filières de Santé Maladies Rares

Les filières coordonnent un ensemble d'actions menées par différents acteurs afin de faciliter leur collaboration :

- CCMR / CRMR
- Laboratoires de diagnostic
- Unités de recherche
- Universités / Structures éducatives, sociales et médico-sociales
- Associations de personnes malades
- Professionnels de santé



**Figure 6 : Coordination des acteurs via les Filières de Santé Maladies Rares (49)**

Chaque FSMR est rattachée à un établissement de santé pour une période de 3 ans et est sous la responsabilité d'un coordinateur médical. (47)

Les FSMR réunissent plusieurs maladies rares qui se ressemblent soit dans leurs symptômes, soit dans leurs prises en charge ou qui ont une atteinte organique similaire.

Les missions d'une FSMR s'articulent autour de 3 axes :

- Axe A : Amélioration de la prise en charge
- Axe B : Recherche
- Axe C : Enseignement, formation, information

#### **1.2.2.2.1. Axe A : Amélioration de la prise en charge**

Dans le but de rendre accessible à tous une prise en charge globale, soit le dépistage, le diagnostic, les traitements et l'offre éducative, médico-sociale et sociale, les FSMR travaillent sur l'organisation d'une démarche diagnostique.

Deux exemples concrets sont l'élaboration de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) et la mise en place d'une BNDMR.

Les **PNDS** sont considérés comme des « référentiels de bonne pratique » et sont mis à jour tous les 5 ans, permettant ainsi aux professionnels de santé d’optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique (50). Concernant la **BNDMR**, elle est considérée comme un projet prioritaire du deuxième PNMR puisque les maladies rares ayant une très faible prévalence, il est très difficile de collecter des données. Anonyme et sécurisée, elle permet d’avoir une collection officielle de données afin d’avoir une « base » à propos des symptômes, de l’histoire de la maladie, des traitements et de la prise en charge des malades. (51)

Le développement de l’éducation thérapeutique dans les CRMR est également mis en avant au sein des FSMR.

#### **1.2.2.2.2. Axe B : Développer la recherche dans les maladies rares**

Dans le but de faciliter l’accès à l’intégralité des informations concernant la recherche sur les maladies rares tel que des projets de recherche, des essais cliniques en cours, des études épidémiologiques ou encore des études médico-économiques, la FSMR réunit toutes les informations utiles sur les maladies rares sur une base de données nationale : la **BNDMR**.

De plus, pour simplifier les échanges avec les réseaux européens, elle définit une nomenclature unique des maladies rares établie sur la base des codes ORPHA. Afin de maintenir un continuum entre la recherche fondamentale/clinique et leurs applications réalisables dans les CRMR, elle a pour mission de définir des objectifs concrets de recherche et d’innovation pour les maladies rares qui la concernent. Similairement aux CRMR, les établissements de santé qui hébergent une FSMR reçoivent une enveloppe budgétaire spécifique.

#### **1.2.2.2.3. Axe C : Enseignement, formation, information**

La filière recense les formations initiales et les cours existants en France sur le domaine des maladies rares qui la concernent. Elle participe à la création de diplômes universitaires ou inter-universitaires et encourage au développement de formations continues.

Elle est également investie dans l’information générale et spécifique des professionnels de santé, des patients atteints de maladies rares et de la population générale grâce à son propre site internet qu’elle tient à jour.

### **1.2.2.3. Plan National Maladies Rares 3 : 2018 – 2022**

Depuis l'élaboration du premier plan national en 2004, la France a su se créer progressivement une place de choix dans la lutte contre les maladies rares. (5)

Ce plan est fondé sur une collaboration interministérielle (52) : Agnès Buzyn, ministre des solidarités et de la santé et Frédérique Vidal, ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, ont réuni leurs idées afin de créer le 3<sup>ème</sup> plan national 2018-22. Il se base sur les actions menées dans les deux premiers plans nationaux et celles prévues dans le Plan France Médecine Génomique 2025. En effet, l'accès au diagnostic génétique étant une priorité pour la France, ces deux plans ambitieux ont été établis afin de répondre à cette problématique.

Le PNMR 3 est construit autour de **5 ambitions** : (53)

- L'innovation et la recherche
- Un diagnostic plus rapide pour réduire l'errance diagnostique
- L'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes
- La communication et la formation
- La modernisation des organisations et l'optimisation des financements

Pour la première fois, **un objectif précis** « *Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun* » est fixé afin que : « toutes les personnes malades souffrant de maladies rares aient reçu un diagnostic dans l'année et au maximum un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et thérapies disponibles », et que « les seuls malades sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limitent à ceux pour lesquels l'état de l'art scientifique et technique ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis ». Il aspire également à ce que « tous les malades en impasse diagnostique entrent dans un programme global coordonné de diagnostic et de recherche ». Cet objectif est inspiré de la vision du Consortium de Recherche International des Maladies Rares (IRDiRC) paru en 2017. (54)

Lancé le 4 juillet 2018, le PNMR3 s'articule autour de 55 mesures et 11 axes :

- Axe 1 - Réduire l'errance et l'impasse diagnostiques
- Axe 2 - Faire évoluer le dépistage néonatal et le diagnostic prénatal et préimplantatoire 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 leurs aidants
- Axe 9 - Former les professionnels de santé et sociaux à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares
- Axe 10 - Renforcer le rôle des filières de santé maladies rares dans les enjeux du soin et de la recherche
- Axe 11 - Préciser le positionnement et les missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares

En parallèle, le lancement du **PFMG 2025** annonce l'objectif de « pouvoir proposer un séquençage du génome pour tous les patients qui en auraient l'indication, à une échéance de cinq ans ».

Son budget est de sept cents millions d'euros dont vingt millions consacrés à la recherche et cinq cent quatre-vingt-dix-sept dédiés aux centres de référence. (55)

L'errance et l'impasse diagnostiques restent des problématiques majeures à améliorer dans ce troisième plan national.

Afin de palier à ces problématiques, une actualisation de la structuration des CRMR a été effectuée en 2017. Le processus de **labellisation** 2017-2022 a été réalisé pour les 23 FSMR : 387 CRMR ainsi que 1757 CCMR ont été identifiés par les ministères chargés de la Santé, de la recherche et de l'innovation. Il est très important d'informer les patients sur ces CCMR afin qu'ils soient orientés le plus rapidement possible. (20)

Les FSMR jouent un rôle majeur dans la mise en place du troisième plan national. Elles vont aider à coordonner les différentes actions entre les différents acteurs des maladies rares. Il est important de bien distinguer les missions de chaque entité : les CRMIR sont en charge de prendre soin des patients et ont donc une action directe alors que les FSMR vont plutôt agir en soutenant et en donnant un nouvel élan à la recherche pour les CRMIR. Afin de suivre la labellisation de ces filières, un Comité de suivi de la labellisation (CSL) a été mis en place. Il rassemble les représentants des Autorités Régionales de Santé (ARS), des professionnels de santé, des représentants des associations de patients, des établissements de santé, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et la Direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRI). A travers leurs projets régionaux de santé, ils s'assurent que les professionnels de santé aient connaissance de ces ressources.

Dans un but **préventif**, un des objectifs clés de ce troisième plan national est de réussir à augmenter le nombre de maladies rares dépistées à la naissance. Notamment grâce au PFMG 2025 qui a pour but de donner un accès pour tous aux plateformes de séquençage à très haut débit, il sera possible de poser des diagnostics de certitude. Le partage de données des patients doit être fortement encouragé par les professionnels de santé lors de ces examens car plus les plateformes auront de données, plus il sera facile et rapide de réaliser un diagnostic précis. Ces nouvelles technologies impliquent un effort de formation des professionnels de santé et du public. Cela comprend la formation des patients handicapés à cause d'une maladie rare et qui auront ainsi accès à des prestations spécifiques.

L'information devant être à la portée de tous les patients, le PNMR 3 a mis en place des actions afin de faciliter la compréhension et l'accessibilité de l'information. Les ressources seront ainsi renforcées sur les sites spécialisés tel qu'Orphanet et Maladies Rares Infos Services et des plateformes de coordination en outre-mer.

Pour conclure, grâce à l'élaboration de ces trois plans nationaux en France, les maladies rares sont considérées aujourd'hui comme un **véritable enjeu de santé publique**. Afin de continuer dans la logique solidaire de ces trois plans nationaux, la stratégie doit être pensée à l'échelle internationale entre tous les partenaires impliqués dans les maladies rares. Il est important pour la France de pérenniser une dynamique européenne en amplifiant l'élan actuel de la recherche sur les maladies rares.

# PARTIE II : DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS

## 2.1. Généralités

### 2.1.1. Définitions

Le terme de « médicament orphelin » peut être utilisé en Europe dans **trois situations** pour :

- « Les produits destinés au traitement des maladies rares » pour lesquelles il n'existe aucun traitement sur le marché.
- « Les produits retirés du marché pour des raisons économiques (rentabilité insuffisante) ou thérapeutiques (effets secondaires importants) » mais avec une utilité pour des indications rares.
- « Les produits non développés soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable ; soit parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables ». (42)

D'après le Règlement (CE) N° 141/2000 (56), seuls les médicaments destinés à l'usage **humain** peuvent être désignés médicaments orphelins. Ainsi, cela ne concerne pas les médicaments vétérinaires, les dispositifs médicaux, les compléments nutritionnels et les produits diététiques.

Les personnes atteintes de maladies rares ont été mises de côté par les systèmes de santé pendant de nombreuses années. Cela est dû à un manque d'intérêt de la part des laboratoires pharmaceutiques et un manque de traitements adaptés (57). Ces patients doivent être traités au même titre que tout autre patient. Afin d'accroître la recherche et le développement dans le secteur des médicaments orphelins, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives à l'attention des industriels de la santé et des biotechnologies. Au fil des années, les maladies rares sont de plus en plus reconnues et sont devenues un enjeu important de santé publique, on parle désormais de « niche ». Revenir sur l'histoire des médicaments orphelins permet de mieux comprendre la situation actuelle.

## **2.1.2. Histoire**

### **2.1.2.1. Un nouveau terme découvert aux États-Unis**

Dans les années 80, un très grand nombre de patients se sont manifestés afin de se faire entendre à propos de leurs pathologies et de l'errance de traitement qu'ils pouvaient subir. Des débats sur le statut de médicament spécifique aux maladies rares, soit sur le statut de « médicament orphelin », émanaient des patients. Ce sont donc les groupes de patients et des associations de malades qui ont fait prendre conscience aux autorités sanitaires américaines ainsi qu'au gouvernement de l'importance du manque d'intérêt des maladies rares par la société.

Cela a engendré le 4 janvier 1983 la création de l'**Orphan Drug Act** (ODA) pour promouvoir le développement de traitements pour les maladies rares. L'article 526 de l'ODA définit les médicaments orphelins comme étant « des médicaments ou des produits biologiques pour le diagnostic, le traitement ou la prévention de maladies (ou de situations) rares » (58). Au niveau mondial, les États-Unis ont été les premiers à créer ce terme de « médicament orphelin » et à introduire une législation correspondante. D'autres pays ont continué dans cette lancée, tels que le Japon en 1993, Singapour en 1997 et l'Australie en 1998. (59)

En octobre 1984, cet article de loi a élargi son champ d'action afin de quantifier les maladies rares. Il s'agit de maladies ou de situations « affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis, ou bien touchant plus de 200 000 personnes aux États-Unis pour lesquelles il est supposé que le coût du développement et la mise en œuvre du médicament orphelin ne seront pas couverts par les ventes » (58).

Cette législation spécifique est toujours en vigueur aux États-Unis et constitue un socle fondateur pour les médicaments orphelins dans le monde.

Aujourd'hui, plus de 500 médicaments orphelins ont été approuvés par la FDA pour le traitement de maladies rares. Les incitations économiques mises en place par la FDA ont permis à un très grand nombre de patients de recevoir les thérapies adaptées.



### **2.1.2.2. L'arrivée des médicaments orphelins en Europe**

Suite à l'observation de l'impact positif de la création d'une législation spécifique aux États-Unis concernant les maladies rares et les médicaments orphelins, l'Europe s'est décidée à prendre un nouveau tournant.

Le **Règlement (CE) N° 141/2000** du Parlement Européen et du Conseil des ministres concernant les médicaments orphelins a été voté le 16 décembre 1999. Publié au Journal des Communautés Européennes le 22 janvier 2000, il est entré en application le 27 avril 2000, soit 17 ans après les États-Unis. L'objectif de la création de ce règlement est de stimuler l'émergence de médicaments pour le traitement des maladies rares en Europe. Par rapport aux pays précédemment cités, l'Union Européenne (UE) a mis du temps à mettre en place une législation spécifique et à apporter des mesures incitatives pour le développement des médicaments orphelins car elle devait tout d'abord harmoniser ses procédures concernant le marché des médicaments non-orphelins afin d'avoir un socle de réglementation solide.

Depuis la création de cette réglementation sous l'impulsion de la France, les maladies rares sont devenues, en Europe, une priorité de santé publique.

### **2.1.3. Problématiques rencontrées lors des essais cliniques**

En sus du coût important de développement et de production des médicaments orphelins qui freine de nombreux laboratoires dans la commercialisation d'un médicament orphelin, des **problématiques cliniques** sont également présentes. (60)

Lors du développement d'un traitement pour une maladie rare, le candidat médicament doit suivre les mêmes « principes de base de la méthodologie des essais thérapeutiques : essais contrôlés et randomisés, permettant, sur un critère d'évaluation unique, de mettre en évidence une différence statistiquement significative et cliniquement significative » (61). Les maladies orphelines impliquent plusieurs contraintes détaillées dans les paragraphes 2.1.3.1 à 2.1.3.4 et il est ainsi plus difficile de respecter la méthodologie classique des essais cliniques. Des exceptions peuvent être faites mais il est indispensable de prouver un niveau élevé d'efficacité thérapeutique.

Les connaissances limitées sur la maladie et son histoire naturelle implique une collaboration étroite entre les promoteurs, les associations de patients, les centres d'investigations.

### **2.1.3.1. Taille de l'échantillon**

Une maladie rare représente, par définition, un nombre très faible de patients. En effet, le recrutement de patients est difficile en raison de la **dispersion des patients** et de la **participation des enfants**. Cela pose un problème à la fois au niveau scientifique et éthique car les parents veulent à tout prix que leurs enfants aient le produit actif et non le placebo et ainsi lui éviter toutes ces étapes pour rien : de nombreuses maladies rares entraînent un handicap et tout déplacement est une épreuve difficile pour les parents. Cela entraîne de nombreuses conséquences telles que des effets indésirables sous-évalués et un réel bénéfice thérapeutique plus dur à démontrer.

Calculer un nombre exact de sujets nécessaires est une étape indispensable à réaliser via des hypothèses d'efficacité raisonnables. Une relation inversée existe entre le nombre de sujets nécessaire et l'activité du candidat médicament : en effet, plus l'effet du médicament est fort, moins le nombre de malades à inclure dans l'essai clinique devra être important.

Afin de mettre en évidence un effet thérapeutique significatif le plus rapidement possible, il est conseillé d'inclure les malades les plus atteints.

Pour atteindre un nombre de malades précis calculés précédemment à la mise en place de l'essai, il est préférable de favoriser des essais multicentriques puisque les patients atteints d'une même maladie rare sont géographiquement dispersés à travers le monde. Le recrutement de ces patients à travers le monde nécessite un accès aux registres de patients dans les différents pays afin d'identifier les centres d'investigation compétents puis déterminer l'éligibilité des patients aux essais et enfin les persuader de participer.

Ces essais doivent avoir des suivis très prolongés afin qu'un maximum d'événements soit observé dans le temps, en prenant des critères d'évaluation très prédictifs et en randomisant le plus tôt possible dans le plan de développement du nouveau médicament.

Malheureusement, la très faible prévalence des maladies orphelines, leur évolution lente ainsi que la multiplicité des formes cliniques, rendent l'évaluation thérapeutique habituelle plus compliquée.

### **2.1.3.2. Réalisation en « Essai contrôlé »**

Un essai contrôlé compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue appelé traitement standard. Il y aura ainsi deux groupes, un groupe expérimental à qui on administre le traitement orphelin et un groupe contrôle (62) qui recevra un placebo ou une autre substance active. C'est l'unique méthode pour être sûre que l'évolution est réellement liée au médicament et non pas à l'évolution spontanée de la maladie.

Dans le cas des maladies orphelines, la réalisation en essai contrôlé doit être respectée. Si, par manque de patients, l'étude ne peut pas être en « essai contrôlé », elle va devoir être menée sur un seul groupe de patients dont tous les membres seront traités sans comparateur. Cette méthodologie n'est acceptable que si :

- « l'histoire naturelle et l'évolution de la maladie sont parfaitement connues en l'absence de traitement et qu'il s'agit d'une maladie grave,
- le traitement proposé est supposé extrêmement actif et a d'emblée un rapport bénéfice/risque très favorable pour ne pas justifier d'un groupe témoin. Ces conditions sont en fait extrêmement rarement réunies ». (61)

L'essai contrôlé reste **l'outil méthodologique à privilégier.**

### **2.1.3.3. Inclusion d'une population précise**

La population incluse dans l'essai clinique doit être clairement définie en amont sur la base de critères universels cliniquement significatifs. Lors d'un essai clinique d'un médicament orphelin, trouver la population « idéale » est utopique car au plus les critères d'inclusion seront précis, au plus le résultat sera facilement mis en évidence, mais la population sera plus difficile à rassembler. Dans le cas inverse, au plus la population incluse sera large, soit plus faciles à inclure, au plus la mise en évidence d'une efficacité thérapeutique sera plus difficile.

Dans le cas des maladies orphelines, c'est la deuxième option qui est la plus utilisée. En effet, du fait de la rareté des patients, les critères d'inclusion se voient élargis à toutes les formes cliniques de la maladie. La différence sera ainsi moins marquée puisque des patients peu symptomatiques sont inclus.

Pour quelque raison que ce soit, il est indispensable pour les industriels de justifier les particularités de développement de leur candidat médicament.

#### **2.1.3.4. Interprétation des résultats**

Pour le promoteur, l'interprétation des résultats peut s'avérer très compliqué.

En effet, le choix d'un outil de mesure adapté pour les maladies rares, le manque de connaissance de la maladie, l'hétérogénéité des étiologies génétiques et des manifestations cliniques peuvent entraîner des critères d'évaluation non appropriés.

De plus, la plupart des patients étant des enfants en bas âge, une méthode d'auto-évaluation de l'effet des traitements est rarement envisageable. Les parents et le médecin jouent ainsi un rôle primordial. (63)

## **2.2. De l'obtention de la désignation orpheline à l'AMM**

### **2.2.1. Introduction**

Afin de commercialiser un médicament orphelin en Europe, il est nécessaire d'obtenir une **désignation orpheline** puis une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**.

Cette désignation orpheline permettra d'accéder à des **mesures incitatives**. Bien que les incitations aient joué un rôle primordial, l'intérêt croissant à développer des médicaments orphelins est dû à plusieurs facteurs : la croissance de l'industrie des biotechnologies, l'expiration des brevets, les progrès de la biologie moléculaire, la croissance considérable de l'efficacité des groupes de patients atteints de maladies rares et des associations de patients.

Le marché des médicaments orphelins tend à être perçu au fil des années comme une opportunité ; on parle de « niches pharmaceutiques ». Même si la majorité des médicaments orphelins approuvés ont été développés dans des sociétés de biotechnologie, les grandes sociétés pharmaceutiques s’y intéressent de plus en plus. A l’échelle mondiale, les grandes sociétés pharmaceutiques représentent plus de 50 % du marché des médicaments orphelins. (64)

#### **2.2.1.1. Cadre législatif et réglementaire des médicaments orphelins dans l’UE**

La réglementation dédiée aux médicaments orphelins s’est renforcée au fil des années, de par la prise de conscience des maladies rares ainsi que l’intérêt grandissant des industriels pour le marché des médicaments orphelins.

La première directive du 20 mai 1975 soit la « **Directive 75/318/CEE** » (65) permet d’accorder aux laboratoires une AMM dans des circonstances exceptionnelles, à savoir lorsque « les renseignements complets sur l’effet thérapeutique et la sécurité pour certaines indications » (66) ne pouvaient pas être réunis par le promoteur, notamment lorsque les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ». Afin de faire évoluer la directive 75/318/CEE une nouvelle directive a été mise en place, la « **Directive 91/507/CEE** » (67). L’AMM accordée exceptionnellement se verra être restreinte puisqu’une nouvelle close de délivrance est apparue « à condition que le demandeur réalise un programme d’essais définis et que le médicament soit soumis à une réévaluation du rapport bénéfice/risque ».

Grâce à ces directives, les conditions de délivrance de l’AMM ont pu être assouplies pour des circonstances très spécifiques mais aucune notion de « mesure incitative » n’avait été évoquée afin de stimuler le développement des médicaments orphelins. C’est pourquoi l’élaboration d’une réglementation spécifique des médicaments orphelins par l’Union européenne devenait indispensable. (68)

C’est ainsi que dans les années 2000, deux règlements furent instaurés en Europe afin d’harmoniser l’ensemble des mesures nationales. Le « **Règlement (CE) N° 141/2000 du 16 décembre 1999** » a mis en place à la fois une procédure commune à toute l’Europe pour la désignation et la mise sur le marché des médicaments orphelins ainsi que des mesures incitatives pour la recherche et le développement de ces médicaments. Un comité spécifique

des médicaments orphelins fut notamment créé grâce à ce règlement : le COMP. Le « **Règlement (CE) N° 847/2000 du 27 avril 2000** » (69) a permis de fonder les critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définit deux nouvelles notions : « médicament similaire » et « supériorité clinique » qui seront détaillées dans la partie 2.2.2.2.2.

#### **2.2.1.2. EMA**

Au moment de sa création, entre 1995 et 2004, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) était connue sous le nom d'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMEA) (70). Relocalisée à Amsterdam (Pays-Bas) suite au Brexit, elle est financée par l'Union Européenne, l'industrie pharmaceutique et des subventions indirectes des États membres.

La réglementation des médicaments étant très stricte et les procédures nationales toutes différentes, le but de cette agence est d'harmoniser le travail des autorités compétentes nationales.

En Europe, une nouvelle molécule chimique ne peut être commercialisée en tant que médicament uniquement après une évaluation scientifique de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité par l'EMA. Les médicaments approuvés par l'EMA seront automatiquement commercialisables dans tous les États membres européens. Seuls les médicaments présentant un rapport bénéfice/risque positif obtiendront une AMM. (71)

L'EMA est constituée de **sept comités scientifiques** : (72)

- CHMP : le comité des médicaments à usage humain
- PRAC : le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
- CVMP : le comité des médicaments à usage vétérinaire
- COMP : le comité des médicaments orphelins
- HMPC : le comité des médicaments à base de plantes
- CAT : le comité des thérapies innovantes
- PDCO : le comité pédiatrique

Avec l'intervention du COMP, l'EMA est chargée d'examiner les demandes de désignation des médicaments orphelins. (73)

### **2.2.2. Désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin**

La « désignation » d'un médicament orphelin équivaut à la **reconnaissance officielle** (59) de ce statut pour un produit sur la base des critères énoncés dans le règlement (CE) n° 141/2000.

#### **2.2.2.1. Critères de désignation**

Selon l'article 3 du Règlement (CE) N°141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, « un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

a ) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique **ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille** dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou

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

b ) qu'il n'existe **pas de méthode satisfaisante** de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection » .

#### **2.2.2.2. Procédure de désignation**

##### **2.2.2.2.1. Comité des médicaments orphelins : COMP**

Le Comité des Médicaments Orphelins (COMP) a été créé en 2000.

Il est constitué d'un président et de 31 membres :

- « 1 membre nommé par chacun des 25 États membres
- 3 membres nommés par la CE sur recommandation de l'agence
- 3 membres nommés par la CE en vue de représenter les associations de patients »

Leurs mandats sont d'une durée de trois ans, renouvelable une fois.

Ce comité scientifique installé au sein de l'EMA pour l'évaluation des médicaments orphelins a de nombreuses missions variées. En effet, il se réunit mensuellement afin de désigner si telle ou telle molécule pourra devenir un médicament orphelin. De plus, le COMP travaille en collaboration avec la CE afin de la conseiller pour la mise en œuvre d'une politique spécifique des médicaments orphelins en Europe, via l'établissement de lignes directrices détaillées. Il a une place importante car il doit également être présent lors des réunions internationales et des associations d'aide aux patients. (56)

#### **2.2.2.2.2. Forme et contenu d'une demande de désignation**

Comme le précise le Règlement (CE) N° 141/2000, les demandes de désignation doivent être présentées sous une forme particulière détaillée par la CE, l'EMA et les États membres. « Ces renseignements doivent être présentés conformément aux lignes directrices établies par la Commission en application de l'article 5, paragraphe 3, du Règlement (CE) N° 141/2000 ». (69)

Concernant le contenu de la demande, le Règlement (CE) N° 847/2000 énumère les différents points à considérer afin d'appliquer les critères de désignation cités à l'article 3 du Règlement (CE) N° 141/2000.

Ainsi, afin de satisfaire aux critères de désignation, le demandeur d'AMM doit fournir des preuves de :

- « **Prévalence d'une affection dans la communauté** »

Rassemblant toutes les informations à connaître sur l'affection, elle est accompagnée de documents de références scientifiques ou médicales permettant de démontrer que la maladie en question « ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté au



moment où la demande de désignation est introduite » et qu'elle peut « constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique » (69). Les données sont issues d'une analyse bibliographique de la littérature scientifique et de base de données officielles.

- **« Perspectives de rendement de l'investissement »**

De la même façon que pour démontrer la prévalence, les éléments apportés s'appuient sur des documents références afin de prouver que « l'affection peut constituer une menace pour la vie, qu'elle est très invalidante, ou grave et chronique ». (69)

Une liste détaillée doit être fournie pour expliciter de façon claire toutes les dépenses que le fabricant a dû effectuer tout au long du développement du candidat médicament. Cela inclut toute subvention, aide fiscale ou toutes autres mesures financières incitatives auxquelles le promoteur aurait eu droit. En sus, les coûts futurs et les bénéfices prévus engendrés par la vente du médicament pour les dix années qui suivent l'AMM doivent être justifiés et exprimés de façon explicite.

- **« Existence d'autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement »**

« En vue de démontrer, conformément à l'article 3, paragraphe 1, point b), du Règlement (CE) N° 141/2000, qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection considérée ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable aux personnes souffrant de cette affection » (69), des règles doivent être appliquées.

S'il est estimé que le médicament en procédure de demande de désignation procurera un « bénéfice notable » aux patients atteints par la maladie, les arguments doivent être développés et étayés par des références scientifiques.

Dans le cas où un médicament est a priori « similaire », soit « contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique », une justification prouvant sa « supériorité clinique » doit être établie.

Un « **médicament cliniquement supérieur** », est défini dans le Règlement (CE) N° 847/2000 comme « un médicament qui présente un avantage thérapeutique ou diagnostic notable par rapport aux effets d'un médicament orphelin autorisé, sous un ou plusieurs des angles suivants :

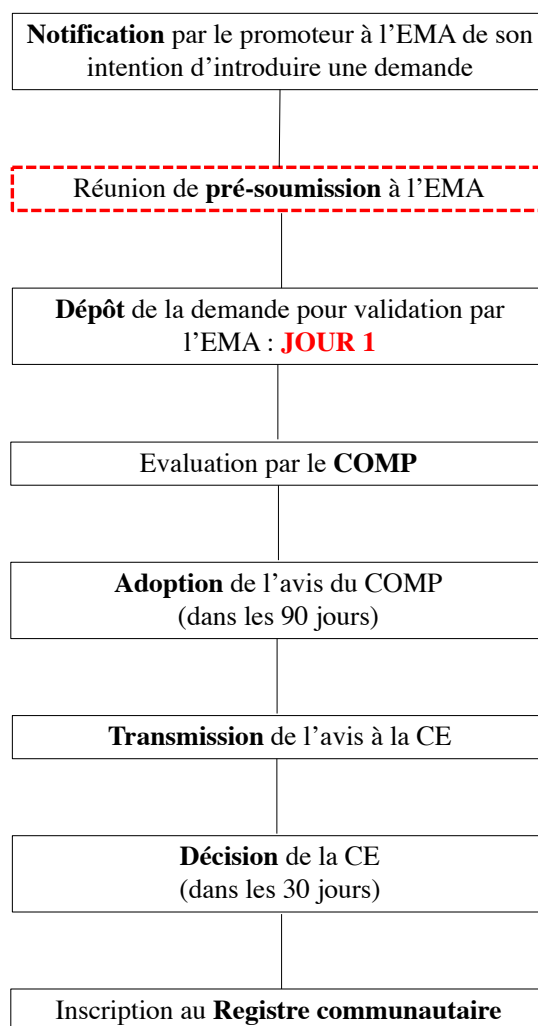
- une **efficacité supérieure** à celle d'un médicament orphelin autorisé (évaluée d'après l'effet constaté sur un paramètre cliniquement significatif dans des essais cliniques appropriés et bien contrôlés). En règle générale, il s'agit du même type de preuves que celles requises, pour étayer une allégation concernant l'efficacité relative de deux médicaments différents. En tout état de cause, l'approche méthodologique retenue doit être justifiée
- une **plus grande innocuité** pour une importante proportion de la ou des populations concernées. Dans certains cas, des essais cliniques comparatifs directs seront nécessaires ou ;
- dans les cas **exceptionnels** où il n'est pas démontré que le médicament présente une efficacité supérieure ou garantit une plus grande innocuité, il est prouvé que le médicament apporte d'une autre façon une **contribution majeure au diagnostic** ou aux soins prodigués au patient ».

#### **2.2.2.2.3. Étapes de la procédure de désignation**

Une demande de désignation orpheline peut être déposée à **tout moment** durant le développement à condition que cela soit fait **avant la soumission de la demande d'AMM**. Les informations suivantes doivent être renseignées lors d'une demande :

- « Nom ou dénomination sociale et adresse permanente du promoteur.
- Description de l'affection, des principes actifs du médicament proposé et de son indication thérapeutique proposée.
- Justification prouvant que les critères de désignation sont remplis.
- État actuel du développement du médicament dont les indications sont envisagées » (56).

Le processus de désignation peut prendre jusqu'à six mois dans l'UE.



**Figure 7 : Étapes de la procédure de désignation (73)**

Au moins deux mois avant la date de soumission prévue, une lettre d'intention de dépôt doit être fournie par le promoteur (74). Pendant cette période, le COMP pourra s'organiser afin de nommer ainsi les coordinateurs en charge de l'évaluation : un venant du COMP et un venant de l'EMA. Des experts peuvent également participer à l'évaluation.

Afin d'aider les demandeurs d'AMM, l'EMA a mis en place une réunion de « pré-soumission ». Non obligatoire mais fortement conseillée, elle permet à la fois au COMP d'avoir une première approche de la candidature mais également au promoteur d'obtenir des conseils de la part des coordinateurs afin de corriger des éventuels points faibles.

Une fois la candidature soumise, un processus de « validation » a lieu afin de vérifier que le contenu de la candidature soit complet et conforme aux lignes directrices. C'est après cette étape que le chronomètre peut être lancé.

Soixante jours après le début du chronomètre, le COMP examine la demande lors de sa réunion mensuelle et peut déjà donner un avis à ce stade. La plupart du temps, le COMP rédige une liste de questions à l'intention du demandeur avant de donner son avis définitif. Le promoteur pourra y répondre à l'oral lors de la réunion du COMP 90 jours après le début du chronomètre.

L'avis du COMP doit être donné dans un délai inférieur à 90 jours après réception d'une demande valide. L'EMA le transfèrera à la CE et au promoteur. La situation idéale est d'obtenir un consensus mais ce n'est pas toujours le cas. Ainsi, si un arrangement entre tous les membres du COMP n'est pas envisageable, l'avis sera adopté à la majorité des membres du comité. En cas d'avis défavorable, le promoteur a deux possibilités : retirer sa demande ou faire appel. Il dispose alors de quinze jours pour informer l'EMA de son intention de faire appel et de quatre-vingt-dix jours pour déposer son argumentaire de défense.

La **décision finale** concernant le statut du médicament en tant que médicament orphelin est donnée par la Commission européenne et doit être rendue publique dans les trente jours suivant l'avis définitif du COMP. Dans le cas où la décision est favorable, le médicament sera inscrit sur le registre communautaire des médicaments orphelins. (75)

Il est important de rappeler que la désignation de médicament orphelin ne correspond pas à une recommandation d'utilisation de ce médicament pour l'affection désignée. Il faudra d'abord que le médicament réponde favorablement aux critères d'efficacité, de tolérance et de qualité, indispensables pour l'obtention d'une AMM. (76)

Afin de suivre toutes les étapes du développement d'un médicament ayant obtenu la désignation orpheline, le promoteur doit soumettre à l'EMA annuellement et ce, jusqu'à ce qu'une demande d'AMM soit déposée, un rapport expliquant l'état d'avancement de ce médicament. Les informations à fournir doivent respecter un certain format explicité dans la guideline ENTR/6283/00. Le promoteur explique ainsi les études en cours, les études à venir, le statut réglementaire du produit en Europe mis à jour et une liste des mesures incitatives attribuées.

### **2.2.2.3. Considérations spécifiques pour la désignation orpheline**

- Un produit peut recevoir des désignations orphelines pour plusieurs indications.
- Deux produits différents peuvent obtenir la désignation orpheline pour une même affection.
- Un produit peut obtenir la désignation orpheline pour la même indication orpheline qu'un médicament orphelin approuvé existant à condition que son avantage significatif soit démontré. (77)

### **2.2.3. Procédure de radiation du registre communautaire**

« Un médicament désigné comme médicament orphelin est rayé du registre communautaire des médicaments orphelins soit :

- à la demande du promoteur, le développement du produit peut être arrêté suite aux résultats d'études précliniques ou cliniques réalisées
- à la fin de la période d'exclusivité commerciale
- lorsqu'il est établi, préalablement à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, que les critères énoncés à l'article 3 du Règlement (CE) N° 141/2000 ne sont plus remplis en ce qui concerne ce médicament » (56).

### **2.2.4. Mesures incitatives**

Afin de favoriser la recherche et le développement sur les maladies rares, l'EMA a décidé d'accorder de nombreux avantages aux promoteurs ayant obtenu une désignation orpheline pour leur produit. La désignation orpheline est donc la **condition indispensable** pour bénéficier des mesures incitatives.

#### **2.2.4.1. En Europe**

##### **2.2.4.1.1. Exclusivité commerciale**

Selon l'article 8 du Règlement (CE) N° 141/2000, à la suite de l'obtention d'une AMM, les médicaments orphelins bénéficient d'une **exclusivité commerciale de dix ans** dans l'ensemble de la CE. Ainsi « la Communauté et les États membres s'abstiennent, pendant dix ans, eu égard

à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante pour un médicament similaire ». (56)

Il ne faut pas confondre la période d'exclusivité commerciale avec la période d'exploitation du brevet, celles-ci sont distinctes : un brevet dure 20 ans à partir de son dépôt soit avant les essais cliniques alors que la période d'exclusivité commerciale dure 10 ans et débute à partir de la mise sur le marché.

Cette période peut exceptionnellement être raccourcie à six ans s'il est démontré, à la fin de la cinquième année, que les critères de désignation ne sont plus remplis ou que le médicament orphelin concerné est considéré comme « rentable » pour ne plus justifier du maintien d'une exclusivité commerciale. (73)

L'exclusivité commerciale peut également être retirée pour un médicament similaire avec la même indication thérapeutique, dans l'un des cas suivants :

- « le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur.
- le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante.
- le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects ». (56)

#### **2.2.4.1.2. Assistance à l'élaboration de protocoles**

Dès l'obtention de la désignation orpheline et préalablement à la demande d'AMM centralisée, le promoteur peut solliciter l'avis de l'EMA sur les différents essais à effectuer afin de prouver la qualité pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité de son médicament. En effet, comme vu précédemment, des problématiques spécifiques s'imposent quant aux essais cliniques des

médicaments orphelins ; c'est pourquoi le Règlement (CE) N° 141/2000 a voulu offrir aux promoteurs cette **assistance réglementaire**.

Des **conseils scientifiques** sont ainsi délivrés par le Scientific Advice Working Group (SAWG) afin d'optimiser le développement, d'orienter la préparation d'un dossier de demande de mise sur le marché et ainsi satisfaire aux exigences réglementaires européennes. (56)

L'objectif de cette assistance est de maximiser les chances afin que le demandeur obtienne une AMM pour son médicament orphelin. Il est recommandé de rencontrer les experts de l'EMA le plus tôt possible afin d'identifier les questions le plus rapidement.

L'avis scientifique et l'assistance à l'élaboration de protocoles sont gardés confidentiels jusqu'à l'obtention de l'AMM centralisée. Une fois l'AMM obtenue, ils seront publiés dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR).

#### **2.2.4.1.3. Accès direct à la procédure centralisée**

En Europe, les médicaments peuvent être mis sur le marché par l'intermédiaire de différentes AMM : nationale, centralisée, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle.

Depuis novembre 2005, la procédure centralisée a été rendue **obligatoire** pour les médicaments orphelins. Cette procédure dure 210 jours en temps normal mais peut être raccourcie à 150 jours dans le cas où le médicament orphelin présente un intérêt important pour la santé publique.

#### **2.2.4.1.4. Exemption des frais communautaires**

Selon le Règlement (CE) N° 141/2000, les promoteurs se voient exempter de frais communautaires pour leurs demandes d'AMM à hauteur de 50 % pour les laboratoires et 100 % pour les petites et moyennes entreprises (PME). Durant la première année suivant l'obtention d'une AMM, la taxe annuelle relative aux activités post-AMM est supprimée uniquement pour les PME.

#### **2.2.4.1.5. Exonération de redevances**

Afin de faciliter l'octroi et le maintien d'une autorisation communautaire, le considérant 7 du Règlement (CE) N° 141/2000 indique « qu'il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'Agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire » (56). Annuellement, l'EMA reçoit une contribution spéciale accordée par la CE afin de « compenser le non-recouvrement total ou partiel de toutes les redevances dues en application des règles communautaires adoptées conformément audit règlement ». Son utilisation doit être justifiée dans un rapport.

Cette exonération de redevances concerne toutes les activités de l'EMA liées aux médicaments orphelins ; ainsi cela comprend la soumission d'un dossier d'AMM, les inspections, les variations et l'assistance à l'élaboration de protocoles.

#### **2.2.4.1.6. Aide à la recherche et au développement**

L'article 9 du Règlement (CE) N° 141/2000 prévoit également des mesures afin de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins en faveur des PME. Cela est réalisable grâce aux Programmes-Cadres de Recherche et Développement (PCRD) technologique initiés par la Communauté et les États membres. Des crédits seront ainsi accordés aux PME développant des médicaments orphelins.

Ainsi, selon le Règlement (CE) N° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, toutes ces mesures incitatives doivent être appliquées dans **tous les pays de l'UE**. Les États membres sont tout de même autorisés à ajouter leurs propres mesures incitatives au niveau national (78). Nous allons donc aborder les mesures que la France propose en termes d'incitations financières et de facilitation d'accès au marché des médicaments orphelins.



## **2.2.4.2. En France**

### **2.2.4.2.1. Incitations fiscales**

Selon l'article 48 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) n° 2000-1257 du 23 décembre 2000 (79), différentes mesures fiscales incitatives ont été mises en place afin de favoriser la recherche sur les médicaments orphelins. Ces incitations financières françaises concernent les taxes et redevances versées à la sécurité sociale. (68)

Les articles L.138 et L.245 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) prévoient les exonérations de taxes suivantes pour les laboratoires développant des médicaments orphelins (76) :

- Un promoteur aura droit à une remise équivalente à 30 % de son chiffre d'affaires sur la taxe liée à la « promotion pharmaceutique au profit de la sécurité sociale ». (80)
- Une contribution est normalement censée être apportée par les structures produisant, important ou distribuant des spécialités pharmaceutiques lorsque la variation du chiffre d'affaires global dépasse, en comparaison avec l'année précédente, un seuil fixé annuellement par la LFSS afin de respecter l'objectif national de dépenses d'assurance maladie. Cette contribution ne sera pas réclamée pour les développeurs de médicaments orphelins. (81)
- Aucune taxe portant sur la vente directe aux pharmacies (sans passer par un grossiste) de médicaments remboursables ne sera appliquée.

De plus, l'article L.5121-17 du Code de la Santé Publique (CSP) précise que les médicaments orphelins sont exempts de la taxe annuelle normalement prélevée par l'ASNM pour les médicaments et produits ayant une AMM nationale ou communautaire. (82)

Suite à une restriction de ces mesures dans le cadre de la loi LFSS 2011, elles sont désormais réservées aux médicaments orphelins ayant un chiffre d'affaires annuel inférieur à 30 millions d'euros. (83)

#### **2.2.4.2.2. Facilitation d'accès au marché**

Les dispositifs permettant de faciliter l'accès au marché **avant l'obtention d'une AMM** sont mis en place au niveau national, et non pas au niveau Européen. Ainsi, lorsqu'un médicament n'est pas encore autorisé en France, l'Autorité Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) peut autoriser exceptionnellement l'usage de ce médicament à condition que le bénéfice supposé soit supérieur au risque.

Ces dispositifs ne sont pas spécifiques des médicaments orphelins. Tous les médicaments répondant à l'ensemble des conditions mentionnées ci-dessous peuvent y avoir droit :

- « Le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent ». (84)

L'**accès dérogatoire** à un médicament est défini par l'ANSM et la Haute Autorité de Santé (HAS) comme un accès permettant aux patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre **exceptionnel et temporaire**, de médicaments non autorisés dans l'indication concernée. (85)

En France, il existe deux façons de faciliter l'accès au marché pour les médicaments orphelins : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

L'**ATU française** est l'équivalent de l'usage compassionnel européen. Elle ne remplace en aucun cas un essai clinique (42). Il existe deux types d'ATU (Article L.5121-12 du CSP) accordées pour un an et renouvelables :

- ATU de cohorte : utilisée pour traiter un groupe de patients, elle sera délivrée à la demande du titulaire d'AMM, qui doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai imparti. Ces malades seront traités et suivis selon des critères définis dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

- ATU nominative : demandée pour un patient clairement identifié par un médecin spécialisé et valable pour une durée limitée. Il ne doit faire partie d'aucun essai clinique. Toutes les données liées à cet ATU doivent être suivies et recueillies par le médecin responsable afin d'avoir une traçabilité.

Concernant les médicaments sous ATU, leur sécurité et leur efficacité doivent être fortement présumées. Ils ne peuvent être délivrés que dans des établissements de santé, soit directement aux patients hospitalisés dans le cadre de l'ATU de cohorte soit par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières autorisées soit les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pour les ATU nominatives. L'assurance maladie les prend en charge à 100 % pendant la durée de validité de l'ATU.

La **RTU** est utilisée dans le cas d'un médicament ayant **déjà une AMM** mais qui est en cours de développement pour une indication orpheline. L'ANSM l'accordera si le produit remplit les trois conditions suivantes (85) :

- « Besoin thérapeutique non satisfait car absence d'alternative médicamenteuse
- Utilisation hors AMM établie
- Rapport bénéfice/risque présumé favorable ». (86)

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments a simplifié le dispositif en réduisant les six régimes existants en deux régimes :

- Les **ATU nominatives** et les **RTU** seront remplacées par l'**accès compassionnel** pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée et où aucun développement ou démarche d'obtention d'AMM est en cours ni même prévu. L'accès compassionnel sera accordé par l'ANSM à la demande de professionnels de santé, des ministres, des institutions sanitaires ou de l'ANSM elle-même.
- Les **ATU de cohorte** seront remplacées par l'**accès précoce** pour les médicaments présumés innovants, dont l'objectif est d'être commercialisés dans l'indication concernée où des données cliniques sont disponibles ou en train d'être recueillies. Il pourra être accordé à la demande du laboratoire pharmaceutique par la HAS. Dans le cas où la demande d'accès précoce est avant l'obtention de l'AMM, l'ANSM devra

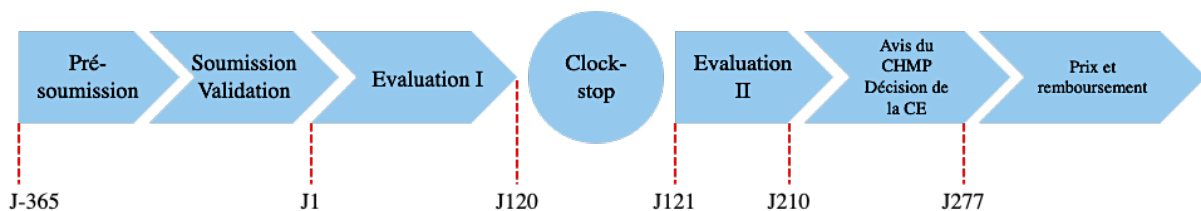
l'évaluer et donner un avis avant la décision finale de la HAS alors que dans le cas où le médicament a déjà une AMM, l'avis de l'ANSM n'est pas nécessaire.

Grâce à ces procédures d'accès précoce au marché, la France se place ainsi comme l'un des pays où la plupart des médicaments approuvés par l'EMA, dont les médicaments orphelins, sont disponibles selon ces conditions particulières.

## 2.2.5. Procédure d'AMM

### 2.2.5.1. Procédure centralisée

Une fois les essais cliniques terminés, le promoteur envoie une **demande unique d'AMM** par procédure centralisée à l'EMA. C'est le Règlement (CE) N° 726/2004 qui impose une demande d'AMM par procédure centralisée pour tous les médicaments admis au statut orphelin depuis novembre 2005. (68)



**Figure 8 : Étapes de la procédure centralisée**

Un an avant la soumission de la demande d'AMM, une phase de pré-soumission a lieu.

Entre 18 et 7 mois avant le dépôt du dossier d'AMM, le promoteur doit normalement prouver son éligibilité à la procédure centralisée mais pour les médicaments orphelins, cette étape n'est pas nécessaire.

Entre 18 et 4 mois avant la soumission, le promoteur doit proposer le nom du futur médicament au Name Review Group (NRG).

7 mois avant la date de soumission officielle, une lettre d'intention de soumission et de nomination des rapporteurs et co-rapporteurs doit être envoyée à l'EMA. Un chef de produit

(EMA Product Lead) sera désigné spécifiquement pour le produit concerné. Un « pre-submission meeting » avec l'EMA et les rapporteurs est proposé. Il n'est pas obligatoire mais fortement recommandé. Tous les aspects du médicament seront abordés : qualité, non clinique, clinique, spécificités aux médicaments orphelins, pharmacovigilance, réglementaire, étiquetage, administratif ...

Le promoteur soumet ensuite le dossier à l'EMA. Les exigences de format et de contenu pour le dossier sont expliquées dans des guidelines.

Après avoir consulté l'ensemble du dossier, l'EMA valide la demande d'AMM et la transfère au Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP). La validation du dossier est de 13 jours et ne concerne pas l'aspect scientifique du dossier mais uniquement la complétude du dossier et la conformité aux exigences réglementaires.

La première évaluation a lieu du « J1 » au « J120 ».

À « J80 », les deux membres nommés rapporteur et co-rapporteur par le CHMP analysent les données scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament afin de rédiger leurs rapports d'évaluation respectifs. Le rapporteur et co-rapporteur du PRAC réaliseront également un rapport d'évaluation à propos du Plan de Gestion des Risques (PGR). L'intégralité des rapports d'évaluation sera envoyée à tous les membres du CHMP, du PRAC et au promoteur.

À « J120 », les membres du CHMP se concertent et effectuent une première évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament afin de rédiger une liste de questions (LoQs) qui sera envoyée au promoteur.

Puis un « clock-stop » aura lieu afin que le promoteur puisse répondre aux questions dans un délai de trois mois étendus à six mois si besoin, auquel cas des justifications devront être apportées.

La seconde évaluation a lieu de « J121 » à « J210 ».

À « J150 », les rapporteurs et co-rapporteurs enverront de nouveau un rapport d'évaluation au CHMP et au promoteur. Un rapport d'évaluation du PRAC sera également fourni.

À « J180 », les membres du CHMP votent. Dans le cas où l'avis est positif à la majorité absolue, il sera transmis à la CE afin qu'elle délivre l'AMM. Si l'avis est négatif, le CHMP identifiera une liste de questions en suspens (LoOI) auquel le promoteur devra répondre par écrit ou par oral. Soit le promoteur répond tout de suite et gagne du temps, soit il nécessite un délai pour préparer ses réponses et à ce moment-là un nouveau « clock-stop » aura lieu durant un à trois mois.

A « J181 », le promoteur présente ses réponses aux CHMP.

À « J210 », les membres du CHMP donneront un avis final positif ou négatif. La plupart du temps, il est obtenu par consensus scientifique. S'il n'est pas possible de parvenir à un consensus, l'avis choisi sera celui qui aura obtenu la majorité absolue des membres soit au moins la moitié du total des membres plus un. L'Islande et la Norvège ne votent pas mais donnent leurs opinions.

Dans le cas où le CHMP rend un avis négatif, le promoteur peut demander un réexamen de cet avis par un rapporteur et un co-rapporteur différents de ceux de l'évaluation initiale. Une lettre d'intention de faire appel sera soumise dans les 15 jours qui suivent la réception de la notification de l'avis du CHMP. Il doit expliquer les motifs détaillés de sa demande de réexamen dans les 60 jours à compter de la réception de l'avis. Une fois les motifs de recours reçus, le CHMP dispose de 60 jours pour émettre un deuxième avis. La CE recevra cet avis dans les 15 jours suivants.

L'avis final du CHMP sera rendu public dans le rapport européen public d'évaluation publié sur le site web de l'EMA. Ce rapport est obligatoire pour toute demande d'AMM. Les raisons d'octroi ou non d'une AMM doivent être exprimées ainsi que les différentes positions des membres du CHMP.

La **décision finale** sera prise à « J277 » par la CE et sera publiée dans le registre communautaire des médicaments à usage humain. Elle est en charge de transformer l'avis du CHMP en une décision valable pour tous les États membres dans un délai de 67 jours. Un courrier officiel intitulé « Adoption fax » sera envoyé au promoteur.

Normalement, l'autorisation du médicament orphelin ne couvre que les indications thérapeutiques répondant aux critères de définition du médicament orphelin. Toutefois, il est possible pour un promoteur d'un médicament orphelin d'introduire une demande d'AMM distincte pour d'autres indications n'entrant pas dans le champ d'application du Règlement (CE) N°141/2000. À l'inverse, il est également possible qu'un titulaire d'une AMM d'un médicament non-orphelin puisse développer le produit dans une condition orpheline désignée et obtenir la désignation orpheline pour cette nouvelle indication.

Les AMM des médicaments orphelins sont traitées séparément des AMM des médicaments non-orphelins.

### **2.2.5.2. PRIME**

Le programme PRIME (PRIority MEdicines) a été mis en place en mars 2016 par l'EMA dans le but de fournir un **soutien scientifique et réglementaire précoce et renforcé** aux médicaments qui ont le potentiel de répondre de manière significative aux besoins médicaux non satisfaits des patients. (87)

PRIME est éligible pour les produits répondant aux critères suivants : (77)

1. Besoin médical non satisfait
2. Bénéfice potentiel
3. Non commercialisé
4. Procédure centralisée
5. Développement précoce

Dans le cas où le promoteur ne fournit pas les données régulièrement ou s'il y a de nouvelles preuves émergentes montrant que le candidat médicament n'est plus éligible au soutien de PRIME, le programme PRIME peut être annulé et retiré.

Les médicaments du programme PRIME bénéficieront d'un examen accéléré par l'EMA afin d'obtenir une AMM plus rapidement. Ainsi, pour les médicaments orphelins présentant un intérêt majeur de santé publique et d'innovation thérapeutique, le promoteur peut solliciter

« **une procédure d'évaluation accélérée** » : le délai prévu de 210 jours est ramené à 150 jours.  
(88)

Ainsi, 6 à 7 mois avant la soumission de l'AMM, le promoteur notifie, à l'EMA, sa demande d'évaluation accélérée via une lettre d'intention. C'est la phase de pré-soumission. Les rapporteurs et co-rapporteurs du CHMP et du PRAC seront nommés en conséquence et des réunions seront organisées afin de proposer des axes de développement et des conseils pour les phases les plus importantes.

2 à 3 mois avant la date de soumission initiale, une soumission officielle de la demande de PRIME doit être envoyée à l'EMA. Lors de la demande, le promoteur doit être en mesure de prouver le potentiel du candidat à apporter un bénéfice significatif à un besoin médical non satisfait. On parle de « preuve de concept » basée sur des données cliniques. La demande doit être soumise via Eudralink ou à [prime@ema.europa.eu](mailto:prime@ema.europa.eu) selon des calendriers de soumission et d'évaluation très précis publiés sur le site de l'EMA.

Si la soumission est validée, un groupe de travail sur les avis scientifiques (SAWP) et un rapporteur de l'EMA seront nommés pour évaluer la demande d'admissibilité. Le rapport émis par le SAWP sera évalué par le CHMP. Le processus d'évaluation peut prendre jusqu'à 40 jours depuis la validation jusqu'à la prise de décision finale par le CHMP.

Une fois admis au programme PRIME, les avantages sont multiples :

- Nomination rapide d'un rapporteur
- Point de contact à l'EMA dédié au candidat médicament
- Réunion initiale de lancement
- Conseils scientifiques tout au long du développement
- Confirmation de la possibilité d'une évaluation accélérée

Le processus d'évaluation accélérée est développé ci-dessous. Cette évaluation est divisée en trois phases :

- La première phase dure 90 jours : le CHMP rend son avis à « J90 » soit 90 jours après initiation de la procédure d'évaluation accélérée. Le CHMP peut rendre un avis positif



ou bien, dans la plupart des cas, rédiger une liste de questions (LoQs) sur des points à éclaircir. Le promoteur dispose de trente jours pour soumettre les réponses à l'écrit ou à l'oral. On parle de « clock-stop » le temps que le promoteur fournisse ses réponses.

Une fois les réponses soumises, l'horloge redémarre à « J91 ».

- La deuxième phase dure 30 jours : le CHMP a jusqu'à 30 jours pour émettre un nouvel avis, soit jusqu'à « J120 ». A nouveau, le promoteur peut recevoir une liste de questions (LoQs) ou une liste de problèmes en suspens (LoOI) de la part du CHMP. Des réponses écrites doivent être fournies.
- La troisième phase dure 30 jours : le processus d'évaluation reprend à « J121 » jusqu'à « J150 » où le CHMP rendra un avis final.

### **2.2.5.3. AMM conditionnelle**

Une AMM conditionnelle peut être envisagée lorsqu'un besoin médical non satisfait justifie la mise à disposition d'un médicament **avant que les données cliniques complètes**, normalement requises pour l'obtention d'une AMM, ne soient **disponibles**. (87)

Ainsi, les médicaments pouvant faire l'objet d'une AMM conditionnelle sont ceux qui visent à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer des maladies gravement débilitantes ou potentiellement mortelles, des maladies rares ou encore des médicaments qui vont palier à des situations d'urgences. Comme expliqué précédemment, au vu du petit nombre de patients, les données cliniques sont très compliquées à obtenir dans le cas des maladies rares.

L'AMM conditionnelle n'est pas obligatoire pour les médicaments orphelins. Elle est délivrée à condition que le demandeur puisse prouver que les données cliniques disponibles permettront d'obtenir une **AMM standard** par la suite.

Selon l'article 14 du Règlement (CE) N° 726/2004, une AMM conditionnelle est accordée seulement si la balance bénéfice-risque est considérée comme positive et si le demandeur s'engage à fournir des **données cliniques complètes** dans un certain délai après l'autorisation.

Elle est initialement valable un an et peut être renouvelée chaque année.

#### **2.2.5.4. AMM sous circonstances exceptionnelles**

L'AMM sous circonstances exceptionnelles s'applique uniquement dans les situations extrêmes où une maladie est si rare ou un critère clinique si difficile à mesurer qu'il est **impossible de générer les données complètes** sur la sécurité et l'efficacité requises pour une AMM standard.

A la différence d'une AMM conditionnelle, il est peu probable qu'une conversion en une AMM standard soit réalisable un jour.

Par conséquent, une AMM sous circonstances exceptionnelles est accordée sous réserve que le demandeur accepte de s'acquitter d'obligations spécifiques afin de surveiller la sécurité permanente du produit et de notifier aux autorités compétentes tout incident lié à son utilisation et aux actions à entreprendre. La balance bénéfice-risque doit être positive pour qu'une AMM sous circonstances exceptionnelles soit accordée, même si elle est susceptible d'être basée sur des données limitées provenant d'un petit nombre de patients.

Les AMM sont accordées en vertu de l'article 14 du Règlement (CE) N° 726/2004 et sont valables pour 5 ans. Chaque année, les données cliniques doivent être réexaminées afin d'évaluer en permanence la balance bénéfice-risque et de contrôler l'accomplissement et la pertinence continue des obligations spécifiques du titulaire de l'AMM requises. Le maintien de l'AMM est lié à cette réévaluation annuelle. En règle générale, les médicaments autorisés via une AMM sous circonstances exceptionnelles sont destinés à des maladies rares.

Les médicaments orphelins ne peuvent être approuvés dans des circonstances exceptionnelles que s'il existe une impossibilité à ce que des données cliniques complètes soient fournies.

#### **2.2.5.5. Validité d'une AMM**

La durée de validité d'une AMM est limitée initialement à **cinq ans** (89) au terme desquels le renouvellement de l'AMM est possible sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque. La demande de renouvellement doit être envoyée au moins six mois avant

l'expiration de l'AMM. Le titulaire a pour obligation de fournir une version mise à jour des données de qualité, de sécurité et d'efficacité, à l'intérieure de laquelle les variations réalisées depuis cinq ans devront être intégrées.

Une fois renouvelée, l'AMM est valable pour une **durée illimitée**, sauf si la Commission décide, pour des raisons justifiées liées à la pharmacovigilance, y compris à une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal.

Par ailleurs, toute autorisation qui n'est pas suivie d'une mise sur le marché effective du médicament à usage humain autorisé dans les trois années qui suivent sa délivrance, devient **caduque**. De la même façon, si le médicament autorisé, précédemment mis sur le marché, n'est plus sur le marché en Europe pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque. La Commission peut, dans des circonstances exceptionnelles et pour des raisons de santé publique, accorder des dérogations qui doivent être dûment justifiées.

# PARTIE III : CAS D'UNE MALADIE RARE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE : LA MUCOVISCIDOSE

## 3.1. La maladie

### 3.1.1. Caractéristiques

La mucoviscidose est une maladie rare (90) d'origine **génétique** liée à des mutations du gène qui code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Le gène *CFTR* (63) est exprimé dans les poumons, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, les glandes sudoripares et le système génito-urinaire. La mucoviscidose est appelée fibrose kystique (90) soit « cystic fibrosis » dans les pays anglo-saxons.

C'est une maladie **héréditaire** (91) à transmission autosomique récessive : seuls les sujets ayant hérité de deux mutations, soit l'une provenant du père et l'autre de la mère, en sont atteints.

On parle de maladie « **multisystémique** » car elle affecte différents organes. Les plus touchés sont les voies respiratoires, le tube digestif, le pancréas et les glandes sudorales. La mucoviscidose n'est pas une maladie contagieuse.

Elle peut se manifester **à tout âge** : à la naissance, pendant l'enfance, ou bien à l'âge adulte.

Longtemps considérée comme une pathologie exclusivement pédiatrique, l'évolution des nombreux progrès thérapeutiques réalisés depuis sa découverte en 1938 ont permis d'observer une tendance à la hausse. En effet, l'âge médian des patients est passé de 15 ans en 2001 à 18 ans en 2010 et atteint désormais 25 ans en 2021, l'âge médian de décès est passé de 23 ans en 2001 à 29 ans en 2010 et est aujourd'hui estimé à 37,8 ans et l'accroissement majeur de la population d'adultes mucoviscidosiques qui représentait 20% en 1992 contre 46,9 % en 2010 est passée à 61,7% de l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose. Ces données confirment que les patients vivent de plus en plus longtemps.

### 3.1.2. Épidémiologie

La mucoviscidose est qualifiée de « maladie rare », néanmoins elle fait partie des maladies génétiques graves les plus fréquentes en France et dans la zone occidentale de l'Europe.

Elle est présente dans le monde entier : 75 000 personnes (2) sont touchées dont 20 000 en Europe (92). La prévalence de la mucoviscidose varie selon le type de population (93). En effet, elle est considérée comme la **maladie génétique héréditaire grave la plus fréquente** chez les personnes de type **caucasien**, alors que dans les populations asiatiques et africaines seulement 1 personne sur 30 000 et 1 personne sur 15 000 sont respectivement touchées, l'Amérique du Nord a une prévalence très proche de celle de l'Europe. (94)

La prévalence de la mucoviscidose à la naissance est estimée à :

- 1/4500 en France, soit près de 200 nouveau-nés atteints de mucoviscidose chaque année en France. Une forte disparité régionale due aux structures génétiques locales a été observée : 1 enfant sur 3 000 est touché en Bretagne, contre 1 sur 7 à 8 000 en Languedoc-Roussillon. (95)
- 1/3000 en Europe ; certaines populations peuvent être moins touchées que d'autres, comme la Finlande qui a une prévalence de 1/25 000. (90)

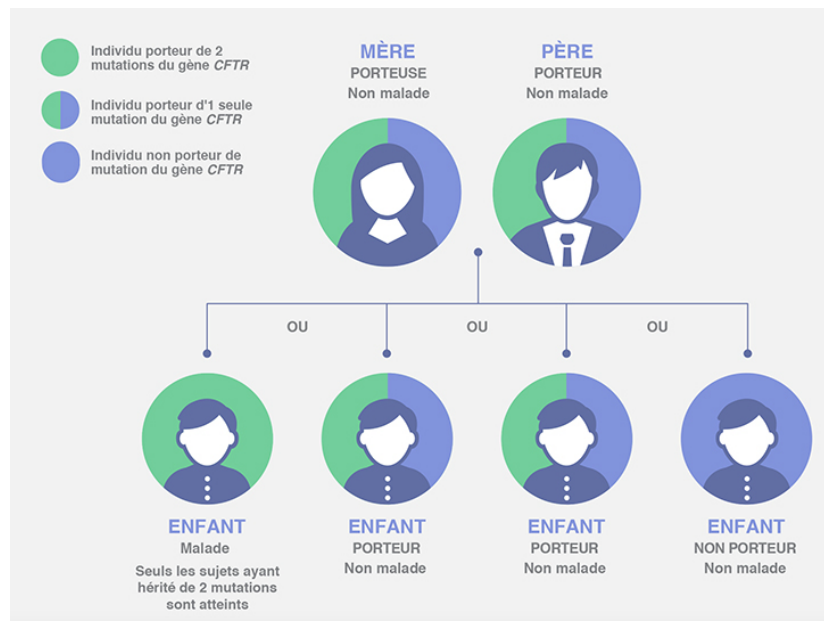
Les hommes et les femmes sont atteints à la même fréquence.

L'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) mis en place en 1992 par l'association Vaincre la mucoviscidose, permet d'obtenir les dernières données épidémiologiques (91). L'ONM a été transformé en un **Registre Français de la Mucoviscidose**. Il constitue une base de données complète et qualitative permettant l'avancement de la recherche. Une fois par an, les données cliniques et médico-sociales sont recueillies dans les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) suite à l'envoi d'un questionnaire via internet ou via un logiciel patient « MucoRegistre » permettant la saisie directe et sécurisée ainsi que l'envoi de données grâce à des dossiers médicaux informatisés. Les informations demandées concernent le diagnostic, le suivi médical, les thérapies utilisées ainsi que les données cliniques de l'année précédant le questionnaire. Des analyses statistiques sont réalisées à la suite d'un

contrôle qualité des données. En 2021, le Registre Français de la mucoviscidose a recensé 7513 personnes en France, soit 1,8 % de plus que l'année précédente.

### 3.1.3. Étiologie

La mucoviscidose est une pathologie dont le mode de transmission est **autosomique récessif**.



**Figure 9 : Mode de transmission autosomique récessif (96)**

Seules les personnes ayant **deux mutations** du gène *CFTR* sont atteintes de **mucoviscidose**. Si un individu est porteur d'une seule mutation, alors il est porteur sain. C'est pourquoi la mucoviscidose est une maladie héréditaire récessive (97), contrairement à une maladie héréditaire dominante pour laquelle une seule copie du gène défectueux est nécessaire pour que la personne soit atteinte et développe les symptômes de la maladie.

Le conseil génétique est très important. En effet, pour les couples ayant chacun une mutation sur le gène *CFTR*, il est primordial de les informer que le risque d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose est de 25 % à chaque grossesse.

### **3.1.4. Physiopathologie de la maladie**

#### **3.1.4.1. Gène et protéine CFTR**

Identifié en 1989 au Canada par le Docteur Lap-Chee Tsui, le gène *CFTR* est le gène responsable de la mucoviscidose. Localisé au niveau du bras long du chromosome 7 (position 7q31), le gène *CFTR* est un très grand gène puisqu'il est constitué de 27 exons et s'étend sur 180 kilobases. (91)

Il code pour la protéine CFTR, comptant 1480 acides aminés, pesant 168 kDA et ayant une structure typique de protéine transmembranaire. La protéine CFTR joue un rôle dans la régulation du transport des ions chlorure. En effet, c'est un canal ionique exprimé à la membrane apicale de nombreux épithéliums glandulaires, tels que l'épithélium des voies aériennes, des canaux pancréatiques et des glandes sudoripares. (98)

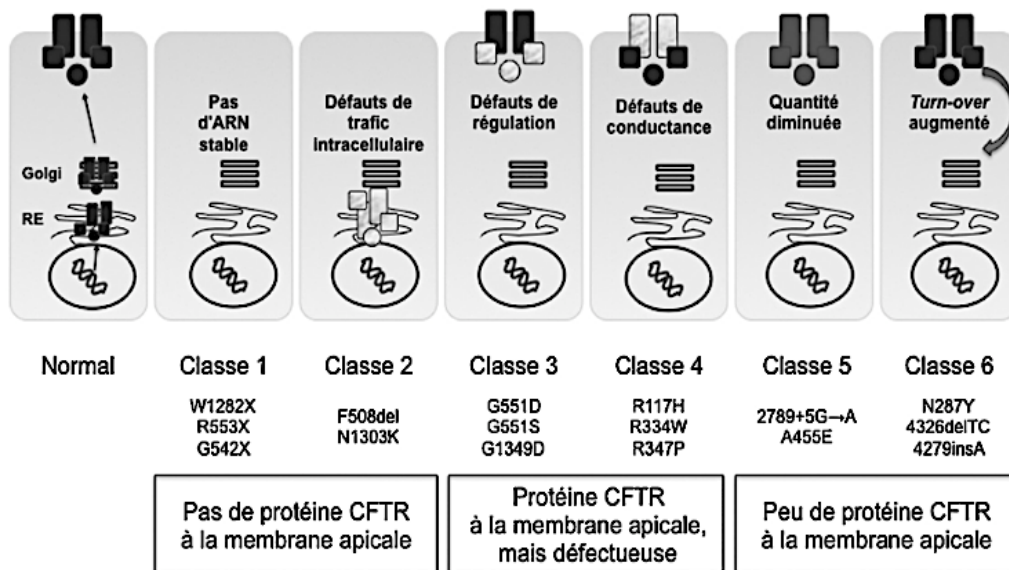
#### **3.1.4.2. Polymorphisme génétique**

A ce jour, plus de **2 000 mutations** ont été enregistrées dans la base de données spécifique de la mucoviscidose : « Cystic Fibrosis Mutation Database ». (99)

Représentant **66%** (100) des mutations dans le monde, la mutation « **p.(Phe508del)** » entraîne une délétion de trois nucléotides à l'intérieur de l'exon 10. Cette altération provoque la disparition du résidu phénylalanine « Phe » en position 508. La protéine CFTR aura alors un mauvais repliement et ne pourra pas réaliser une maturation normale, empêchant ainsi sa glycosylation et son atteinte de la membrane. Même si certaines protéines mutées arrivent à la membrane, elles auront une stabilité diminuée. En Europe et en France, 80 % des patients sont porteurs de cette mutation sur au moins un allèle (2).

Les autres mutations les plus fréquentes, p.(Gly542X), p.(Gly551As) et p.(Trp1282stop), touchent seulement 1 à 3 % des patients atteints de mucoviscidose dans le monde.

Toutes ces mutations ont été réparties en six classes selon leur action sur l'expression de la protéine CFTR (101).



**Figure 10 : Les différentes classes de mutations (2)**

- Mutations de classe 1 : Elles sont causées par des mutations non-sens entraînant la présence d'un codon stop anormal. L'Acide RiboNucléique (ARN) messager sera formé de façon instable et sera rapidement dégradé, ce qui aboutira à un arrêt de la synthèse de la protéine lors de la phase de traduction constituant ainsi une protéine « tronquée » très vite dégradée. Il n'y aura donc **pas de protéine CFTR** dans la cellule. Elles représentent 5 à 10 % des mutations de CFTR.
- Mutations de classe 2 : Elles entraînent des anomalies du trafic intracellulaire de CFTR, un **défaut de maturation** et une dégradation prématurée. La mutation la plus fréquente, p.(Phe508del) appartient à cette classe.
- Mutations de classe 3 : La protéine s'exprime correctement à la membrane cellulaire, mais un **défaut de fixation** ou **d'hydrolyse** de l'Adénosine Triphosphate (ATP) empêchera la protéine CFTR d'exercer sa fonction « canal ». 5 à 6 % des patients dans le monde sont concernés par ces mutations sur au moins un allèle.
- Mutations de classe 4 : La protéine CFTR s'exprime normalement au niveau de la membrane mais les mutations provoquent un **défaut de conductance**.

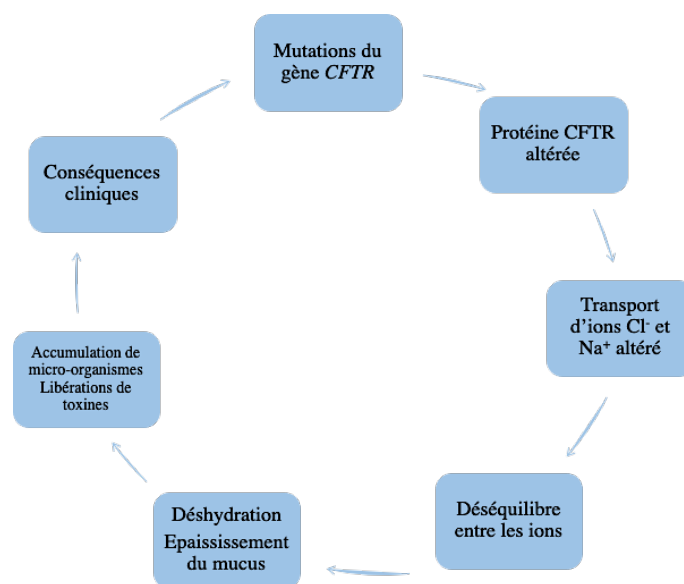


- Mutations de classe 5 : La protéine CFTR sera normale mais en quantité limitée à cause d'un **défaut de stabilité de l'ARN**.
- Mutations de classe 6 : Dû à un **défaut de stabilité** de la protéine, les mutations de cette classe entraînent une augmentation du turn-over (excessif) de la protéine CFTR.

Les classes de mutation 1, 2, 5 et 6 entraînent « des anomalies de la **quantité** de protéine CFTR présente à la membrane apicale » (2). Les mutations de classe 3 et 4 entraînent « des défauts de **fonction** de la protéine CFTR exprimée à la membrane apicale » (2). Certaines mutations peuvent appartenir à plusieurs classes et d'autres sont de classe inconnue.

La relation entre le génotype et le phénotype est très compliquée et il est dur d'établir une corrélation exacte entre le type de mutation et les manifestations cliniques de la maladie. Le phénotype « classique » de la mucoviscidose est très complexe, impliquant ainsi différents organes dont le revêtement est épithélial. La principale source de morbidité et de mortalité reste tout de même les manifestations cliniques au niveau de l'appareil respiratoire (102). Plus faciles à identifier au niveau de la fonction pancréatique, les formes de mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique sont en général liées à des mutations de classe 1, 2 et parfois 3 soit des formes sévères de la maladie (94). Les mutations des classes 4, 5 et 6 sont généralement associées à un phénotype clinique plus modéré. (103)

### 3.1.4.3. Mécanisme physiopathologique



**Figure 11 : Physiopathologie de la mucoviscidose**

À cause de **mutations génétiques**, la protéine CFTR sera soit absente, soit anormale. Étant considérée comme le régulateur central du transport de l'eau et de sels minéraux, tels que le chlore et le sodium, à travers de nombreux épithéliums, son dysfonctionnement affecte le transport ionique créant ainsi un déséquilibre. Le chlore et l'eau seront stockés à l'intérieur des cellules et ne pourront pas se répartir de façon équitable. Cela aura pour conséquence une réduction de la sécrétion liquidienne à travers l'épithélium atteint soit un phénomène de déshydratation qui entrainera un épaississement du mucus qui deviendra visqueux et collant, et aura du mal à être éliminé. Cette accumulation de mucus aboutira à une obstruction des canaux (pancréas, voies biliaires, bronchioles, canaux déférents) et aux dysfonctions viscérales consécutives (insuffisance pancréatique exocrine, cirrhose, bronchectasies, infertilité masculine). Le mucus ne pourra plus jouer son rôle protecteur. (102)

Les dysfonctionnements de la protéine CFTR entraînent ainsi diverses atteintes cliniques qui se manifestent majoritairement au niveau de l'appareil respiratoire et de la fonction exocrine du pancréas.

### **3.1.5. Diagnostic prénatal**

Afin d'avoir la meilleure prise en charge possible, le conseil génétique devrait être proposé à toutes les femmes enceintes et aux jeunes couples envisageant une grossesse. Dans le cas où la femme n'est pas encore enceinte, on parle de dépistage préconceptionnel. Le test de dépistage des porteurs familiaux auprès des parents doit d'abord être effectué afin de savoir si les parents sont porteurs sains. Si aucune des mutations du gène *CFTR* n'est présente chez les parents, le diagnostic prénatal ne sera pas effectué. Les patients les plus à risques sont les patients ayant des antécédents familiaux avérés ou suspectés. (104)

La première approche est le **Diagnostic Prénatal Non Invasif** (DPNI) analysant l'ADN fœtal circulant (cfDNA) dans le sang maternel (105). Elle constitue une alternative aux méthodes invasives et a ouvert une nouvelle ère pour le diagnostic prénatal (DPN). Elle est utilisée lorsque le variant ciblé est absent du génome maternel et est donc, soit hérité du père soit acquis de novo. Cette méthode repose sur l'isolement dans le sang maternel de cellules fœtales circulantes, suivi de l'analyse génétique de ces cellules pour détecter la mutation responsable de la maladie. Disponible depuis 2017 dans les laboratoires français experts en génétique moléculaire, il a pour objectif de réduire les tests de diagnostic invasifs. (106)

La deuxième approche consiste en un **DPN invasif** réalisé chez la femme enceinte à l'aide de cellules fœtales obtenues soit par :

- Choriocentèse, qui est un prélèvement de villosités choriales. Le but est d'étudier l'ADN fœtal à 12-15 semaines d'aménorrhée, en recherchant des mutations si celles-ci ont été préalablement identifiées et/ou en réalisant une analyse indirecte familiale avec les polymorphismes intragéniques si les mutations n'ont pas été identifiées.
- Amniocentèse, qui est un prélèvement de liquide amniotique. L'objectif est de doser des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique après 15 semaines d'aménorrhée.

Le couple doit être informé que ces deux prélèvements sont invasifs et peuvent mener à un risque de fausse couche dans 1 % des cas. Un soutien psychologique est obligatoire afin d'aider le couple à gérer ce traumatisme. Le diagnostic prénatal s'effectue au sein de Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal Agréés (CPDPN) par des conseillers génétiques supervisés par des généticiens cliniques.

La mucoviscidose étant une maladie grave à transmission autosomique **récessive**, le diagnostic est définitivement posé uniquement si deux mutations responsables de la mucoviscidose sont détectées. Du fait de la multitude des mutations observées chez les patients atteints de mucoviscidose, l'efficacité de ces tests n'est pas prouvée à 100%, mais permet la détection des vingt à trente mutations majeures.

### **3.1.6. Dépistage néonatal**

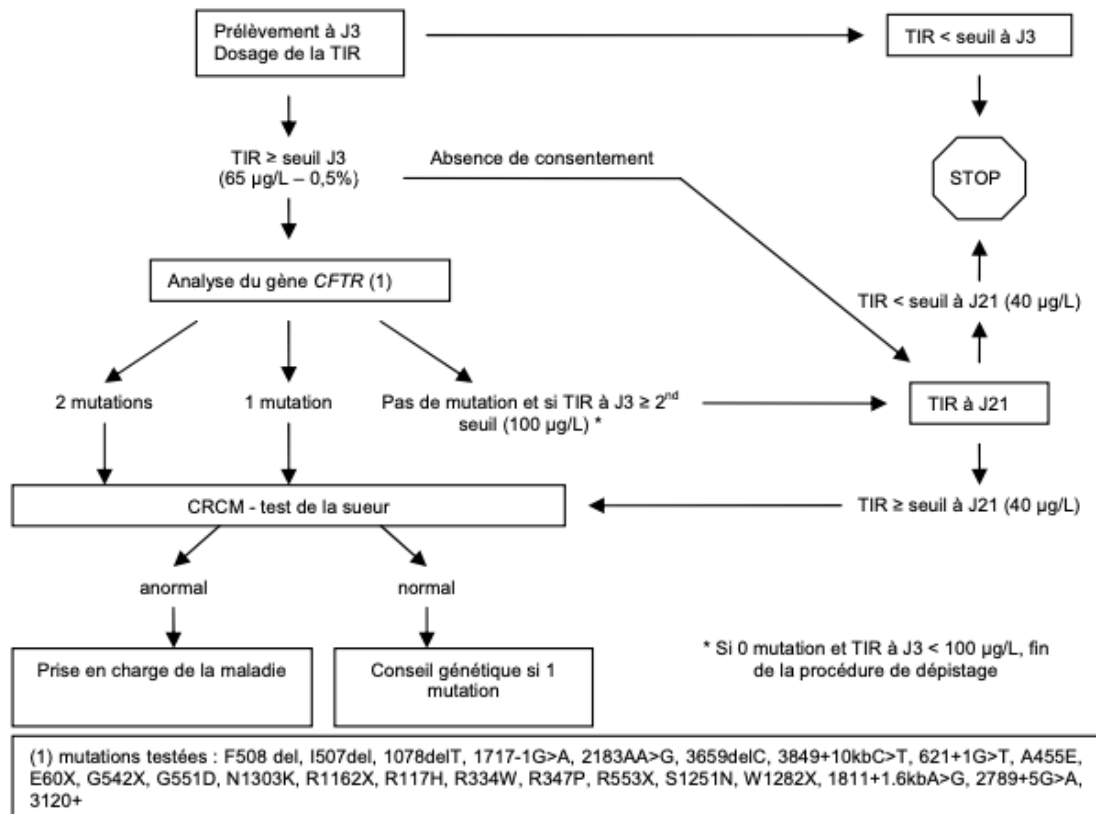
Selon le registre français 2021, l'âge médian de diagnostic est de 1,9 mois et le dépistage néonatal représente 63% des circonstances de diagnostic les plus fréquentes.

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, les périodes d'errance diagnostique étaient très longues. Le diagnostic était alors proposé devant des signes cliniques plus ou moins spécifiques et confirmé par un test de la sueur positif révélant un taux élevé d'ions chlorure dans la sueur. Il devait être complété par une analyse moléculaire du gène *CFTR* et la recherche des mutations en cause. (91)

La circulaire du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, définit la structure et l'organisation des centres spécialisés soit les CRCM. Aujourd'hui, quarante-sept CRCM sont mis en place dont quarante-cinq en métropole et deux sur l'île de la Réunion. Le dépistage néonatal est financé par le Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information à la Santé (FNPEIS) de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). (107)

Ainsi, depuis 2002, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est pratiqué systématiquement sur les nouveau-nés dans les maternités en France et en Outre-mer. Un « consentement éclairé » des parents est obligatoire car le patrimoine génétique de la famille est mis en cause. Six pathologies sont dépistées grâce au dépistage néonatal : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose, le déficit en MCAD (Medium-Chain-Acyl-CoA-Déshydrogénase) et depuis 2002, la mucoviscidose. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, sept nouvelles maladies sont intégrées au programme national de dépistage néonatal : l'homocystinurie, la leucinose, la tyrosinémie de type 1, l'acidurie isovalérique, l'acidurie glutamique de type 1, le déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue et le déficit en captation de carnitine. (108)

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose permet ainsi de détecter la pathologie chez des sujets encore asymptomatiques mais pas que, puisqu'il permet également le dépistage indirect des deux parents possiblement porteurs du gène muté, leur permettant de connaître leur risque de transmission de la maladie et les informant sur la possibilité d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse future. Grâce à ce dépistage, une prise en charge précoce et adaptée des nouveau-nés pourra alors être mise en place améliorant ainsi le pronostic de la maladie (90). Il associe successivement, un dosage sanguin de la Trypsine Immuno-Réactive (TIR), la recherche des trente mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* et le test de la sueur. (109)



**Figure 12 : Algorithme du dépistage néonatal (110)**

### 3.1.6.1. TIR

Au troisième jour de vie, soit J3, du sang d'un nouveau-né est prélevé grâce à une piqure au niveau du talon afin d'effectuer un dosage de la TIR. La TIR est une enzyme pancréatique qui est présente en plus grande quantité dans le sang lorsque les canaux pancréatiques sont obstrués *in utero* par du mucus. (95)

Un dosage élevé de TIR est associé à un **risque élevé de mucoviscidose** et conduira ainsi à la deuxième étape : la recherche de mutation du gène *CFTR*.

Si tous les patients atteints de mucoviscidose ne sont pas diagnostiqués c'est aussi parce que ce test n'est pas fiable à 100%. Le nombre de faux positifs est autour des 1 à 2%, alors que le nombre de faux négatifs s'élève à 10%. (111)

### 3.1.6.2. Recherche des mutations

En pratique, après le recueil du consentement éclairé des parents, les trente mutations les plus fréquentes seront en premier lieu recherchées grâce à une analyse génétique par PCR puis, si aucune mutation n'est identifiée, un « séquençage nouvelle génération » (NGS) sera réalisé afin d'obtenir la séquence des deux copies du gène *CFTR* du patient.

Ce test génomique permet d'obtenir des résultats très fiables, mais leur utilisation est limitée par le coût. Trois possibilités peuvent se présenter (112) :

- **2 mutations** sont identifiées : une confirmation du diagnostic doit être réalisée par une évaluation clinique et un test de la sueur positif. Pour cela, le nouveau-né et ses parents seront convoqués dans un CRCM.
- **1 seule mutation** est identifiée : un test de la sueur doit être réalisé dans un CRCM. Si le test est positif, l'enfant est pris en charge de la même façon que ceux ayant deux mutations identifiées. Si le test se révèle négatif, une consultation de conseil génétique pourra être proposée aux parents afin de les informer sur le risque de transmission du gène muté à la prochaine descendance de leur enfant.
- **Aucune mutation** n'est retrouvée et la TIR est très élevée, soit supérieure à 100 µg/L, à J3. Un nouveau contrôle de la TIR devra être effectué à J21 ; si la valeur s'avère être inférieure à 40 µg/L alors le patient n'est pas atteint de mucoviscidose. En revanche, si la TIR est toujours supérieure à 40 µg/L à J21, les parents seront orientés vers un CRCM afin de réaliser un test de la sueur.

### 3.1.6.3. Test de la sueur

En 1953, le docteur Paul di Sant'Agnesse découvre la méthode diagnostique dite « test de la sueur ». Le test de la sueur est l'**examen de première intention** pour diagnostiquer la mucoviscidose (113). C'est un test rapide et indolore. Il a pour objectif de mesurer la concentration d'ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{Na}^+$  présents dans un échantillon de sueur. Le débit de la sueur recueillie est d'au moins 1 g/m<sup>2</sup>/min. La zone la plus adaptée pour la réalisation de ce test est face interne du bras, ou, chez le nourrisson, la face interne de la cuisse ou le mollet. La zone de

la peau doit être saine et propre, et ne pas avoir été au contact de crème ou de lait corporel dans les 24h précédant le test (90). Selon les recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur, il peut être réalisé pour un nouveau-né dès qu'il a atteint le poids de trois kilogrammes et qu'il est âgé de plus de trois semaines dans un CRCM. (109)

Le test de la sueur se déroule en **3 étapes** : une stimulation de la sudation, un recueil de la sueur et un dosage spécifique de l'ion chlorure.

Afin de provoquer une **sudation**, une stimulation chimique est réalisée par administration transdermique de pilocarpine. La molécule est transportée au niveau des glandes sudoripares par une technique d'iontophorèse, méthode galvanique permettant la migration de molécules chargées entre deux électrodes grâce à l'application d'un courant de faible intensité pendant 5 minutes. La jonction électrique est effectuée grâce à des compresses imbibées d'une solution de nitrate de pilocarpine sous l'anode (pôle +) et d'une solution d'acide sulfurique dilué sous la cathode (pôle-), ce qui permet la migration de la pilocarpine sous forme cationique de l'anode vers la cathode ainsi que sa pénétration sous une faible épaisseur de peau jusqu'aux glandes sudorales. Il est très important d'avoir un personnel expérimenté car le risque d'arrêt cardiaque peut arriver dans le cas où les électrodes ne sont pas placées du même côté du corps.

Concernant le **recueil de la sueur**, la méthode la plus fiable est la méthode par microcapillaire non mouillant : le collecteur Macroduct®. Étant en contact direct avec la peau, la sueur est recueillie par capillarité dans un petit tuyau souple en téflon inséré dans un collecteur attaché au bras grâce à des bracelets en caoutchouc. La quantité de sueur produite sera visualisée grâce à une tâche de colorant bleu sur le collecteur. La durée moyenne de recueil est de 20 à 30 minutes. La quantité minimale de sueur à recueillir est de 20 µL. Elle sera ensuite homogénéisée afin d'être envoyée au laboratoire pour doser la quantité d'ions chlorures présents dans la sueur.

La concentration d'ions Cl<sup>-</sup> dans la sueur va être mesurée par **dosage colorimétrique** :

- Les valeurs normales doivent être inférieures à 40 millimoles par litre ou inférieures à 30 millimoles par litre pour les enfants de moins de trois mois.
- Si la concentration est supérieure ou égale à 60 millimoles par litre, elle est considérée comme pathologique.

- Une concentration intermédiaire, soit entre 30 et 59 millimoles par litre pour les enfants de moins de trois mois ou entre 40 et 59 millimoles par litre pour le reste des patients, peut être le signe d'une mucoviscidose mais n'est pas concluante. Dans ce cas, le test de la sueur doit être de nouveau réalisé.

Le test restera positif pendant toute la vie du patient.

Il doit être réalisé au moins deux fois dans le même laboratoire en utilisant la même technique afin d'être sûr de la réponse. S'il n'y a pas assez de sueur ou si le résultat n'est pas en accord avec les manifestations cliniques, le test doit être répété.

Aucun rapport direct n'est établi entre les valeurs obtenues par le test et la gravité de l'affection.

### **3.1.7. Diagnostic tardif**

Avant 2002, le dépistage néonatal n'était pas obligatoire et ainsi beaucoup moins de cas étaient dépistés dès la naissance. Le diagnostic de la mucoviscidose est très difficile à établir en se basant seulement sur des manifestations cliniques car les **symptômes** sont divers et **non spécifiques** de cette pathologie. Certains signes restent tout de même évocateurs de la mucoviscidose : iléus méconial chez le nouveau-né, infections pulmonaires à répétition, toux chronique ou encore inflammation du pancréas.

### **3.1.8. Manifestations cliniques**

Les trois organes les plus touchés sont les **poumons**, le **pancréas** et l'**intestin**. D'autres organes sont également atteints tels que la peau, le foie et l'appareil reproducteur (114).

L'expression clinique de la maladie est très hétérogène et variable d'un patient à l'autre. Les signes cliniques apparaissent dans la majorité des cas dès la naissance ou pendant l'enfance.



### 3.1.8.1. Atteinte respiratoire

Les signes respiratoires sont les plus fréquents. Responsables de plus de **90%** de la mortalité et de la morbidité des malades, la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital et la qualité de vie. (111)

Au niveau **physiopathologique**, la mutation de la protéine CFTR va altérer les échanges ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire provoquant des modifications au niveau du liquide présent à la surface des bronches. Ses propriétés biophysiques sont modifiées et entraînent une altération de l'épuration mucociliaire. Sa composition varie ce qui sera suivi par une diminution des défenses naturelles de la muqueuse. La production des sécrétions physiologiques sera perturbée ce qui rendra le mucus plus épais et plus visqueux provoquant l'obstruction des bronchioles. Le mucus s'écoulant très difficilement, il fournit un milieu favorisant une multiplication des microorganismes et provoque ainsi des infections. Les microorganismes responsables peuvent être des virus, des bactéries ou des cellules. On parle de « cercle vicieux » car si les sécrétions sont perturbées, elles provoquent des infections qui vont à nouveau modifier les sécrétions physiologiques : c'est pourquoi les patients mucoviscidosiques sont atteints d'infections à répétition. Les conséquences de ces infections sont l'apparition de kystes et d'abcès pulmonaires. (113)

Les **infections bactériennes** sont attribuables à trois principaux germes pathogènes :

- *Haemophilus influenza* : présent jusqu'à l'âge de 5 ans.
- *Staphylococcus aureus* : plus connu sous le nom de Staphylocoque doré, ce germe est majoritairement présent chez les patients de 6 à 17 ans.
- *Pseudomonas aeruginosa* : retrouvé après l'âge de 10 ans. Cette bactérie est la plus redoutable car c'est la plus résistante aux antibiotiques et de ce fait, témoigne en général, d'une évolution péjorative de la maladie. Plus de 80% des patients sont infectés par cette bactérie.

Dès que le système immunitaire détecte des bactéries, il se défend en envoyant des cellules afin de les détruire : la lutte contre les agressions se fait ainsi de manière collaborative entre les cellules de l'immunité innée, à savoir les cellules phagocytaires (monocytes, polynucléaires) ou les lymphocytes natural killer, et les cellules de l'immunité acquise, à savoir les lymphocytes

B ou T, qui sont dotés de récepteurs spécialisés et qui, lors de la reconnaissance d'un agent pathogène, vont proliférer et se différencier en cellules effectrices. Le problème étant qu'en voulant détruire ces bactéries, les cellules détruisent également le tissu pulmonaire, par l'intermédiaire d'un syndrome inflammatoire sévère. La fibrose post-inflammatoire aboutit ainsi à une insuffisance respiratoire majeure.

Ainsi, 3 phénomènes physiopathologiques sont observés lors de l'atteinte respiratoire : hyperviscosité, inflammation et infection.

Au niveau **symptomatique**, les nouveau-nés ont un poumon sain à la naissance, mais l'atteinte pulmonaire évolue très rapidement par poussées successives dû à une inflammation et à une obstruction des bronches qui favorisent les surinfections broncho-pulmonaires. L'atteinte respiratoire est caractérisée par une respiration sifflante, une toux chronique, sèche, sous forme de quintes avec une expectoration visqueuse et purulente. Très fréquemment observé avant l'âge d'un an, la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est caractérisée par une majoration de la toux, des expectorations plus purulentes, une diminution des capacités respiratoires avec dyspnée pouvant conduire à une Insuffisance Respiratoire Chronique (IRC). L'insuffisance respiratoire se manifeste par une cyanose périphérique, des céphalées matinales et une dyspnée d'effort. C'est la cause la plus importante des décès de patients. (115)

Des conséquences physiques apparaissent pendant l'enfance, tels que dystrophie thoracique avec cyphose dorsale ainsi qu'un hippocratisme digital. Des complications peuvent survenir au fil des années telles que :

- Sinusites à répétition
- Hyperréactivité bronchique : asthme
- Polypes nasaux : formations anormales de la muqueuse du nez ou des sinus qui peut conduire à une sensation de « nez bouché », des saignements du nez et des maux de tête. C'est un signe évocateur de la mucoviscidose lorsqu'elle survient chez l'enfant.
- Atélectasies : affaissement des alvéoles pulmonaires sur elles-mêmes
- Pneumothorax : affection de la plèvre
- Hémoptysie : toux présentant du sang provenant des voies respiratoires
- Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Les quintes de toux permanentes peuvent conduire à un épuisement du patient et à une consommation extrême des dépenses énergétiques aboutissant à une anorexie.

Par l'intermédiaire de tests fonctionnels respiratoires, une diminution du VEMS, du débit expiratoire de pointe et de la capacité vitale ainsi qu'une augmentation des résistances pulmonaires totales sont observés.

### **3.1.8.2. Atteinte digestive**

Près de **85%** des patients atteints de mucoviscidose ont une atteinte pancréatique entraînant une fibrose puis à terme, une destruction du tissu pancréatique conduisant à une insuffisance pancréatique. (113)

Au niveau **physiopathologique**, la protéine CFTR étant mutée, le transport des ions ne fonctionne pas correctement et perturbe les échanges hydroélectrolytiques. Il en résulte une absence des enzymes nécessaires à la digestion et un épaississement des sécrétions qui entraîneront l'obstruction des canaux biliaires, hépatiques et pancréatiques provoquant ainsi des atteintes digestives. (115)

Au niveau **symptomatique**, dès le troisième jour de vie, le nouveau-né peut présenter un retard dans l'expulsion des premières selles, appelé méconium ou un arrêt complet du transit intestinal dû à l'obstruction par un méconium insuffisamment liquéfié, appelé iléus méconial. Il est dû à une insuffisance de sécrétion protéolytique, par le pancréas et les glandes intestinales au cours de la vie fœtale. Un ictère cholestatique causé par une bile trop épaisse peut également être révélateur en période néonatale. (116)

#### **3.1.8.2.1. Atteinte du pancréas**

Le pancréas est constitué de deux types de cellules : les cellules endocrines et les cellules exocrines :

- Les cellules **exocrines** sont touchées dès la naissance. Elles sont organisées en acini et sécrètent plusieurs enzymes nécessaires à l'absorption des graisses. Suite à la diminution des échanges entre les ions chlorure et bicarbonate, un défaut de synthèse des

bicarbonates rendra les sécrétions pancréatiques déshydratées et faiblement alcalinisées, ce qui conduira à une obstruction des canaux pancréatiques puis à une fibrose pancréatique. Tous ces phénomènes provoquent l'altération progressive du pancréas qui conduira à une Insuffisance Pancréatique Exocrine (IPE) dans 70 à 80% des cas (117). Sur le plan clinique, une diarrhée chronique grasseuse avec émission de selles nauséabondes en grande quantité sera observé.

- Les cellules **endocrines** ne présentant pas de protéine CFTR à leur surface, leur fonctionnement peut être normal jusqu'à l'adolescence. Elles sont regroupées en amas cellulaires et forment les îlots de Langerhans. Dans 10% des cas, il est possible que ces îlots soient détruits par la fibrose pancréatique entraînant ainsi une insuffisance de la sécrétion d'insuline provoquant un diabète insulino-dépendant. Le diabète peut rester silencieux, sans symptôme pendant sa phase initiale, ou se manifester par une soif intense, une perte de poids et une fatigue, ou encore par une augmentation des épisodes infectieux.

Certains patients peuvent conserver une fonction pancréatique exocrine normale mais présenteront des poussées de pancréatite aiguë dans 10% des cas.

Une corrélation génotype-phénotype existe concernant l'IPE : 97 à 98% des patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) présentent une IPE et 72% des patients hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del). L'absence d'IPE ainsi est un facteur de bon pronostic.

#### **3.1.8.2.2. Atteinte gastro-intestinale**

Concernant le tube digestif, l'altération des sécrétions modifie le taux d'absorption des aliments et provoque ainsi des troubles nutritionnels. Le pancréas produisant les enzymes essentielles à la digestion des aliments (lipase, trypsine, amylase et chymotrypsine), une insuffisance de leur sécrétion entraîne un syndrome de **maldigestion** et de **malabsorption** des graisses et des protéines. Cette mauvaise digestion sera responsable d'une carence secondaire en vitamines liposolubles (A, D, E et K), en acides gras essentiels, en protéines et en oligoéléments conduisant à un retard de croissance staturale et pondérale. (118)

Les sécrétions biliaires et pancréatiques étant trop épaisses, dépourvues d'eau, de bicarbonate et d'enzymes pancréatiques, les conséquences gastro-intestinales peuvent être des stases (arrêt du transit), des alternances diarrhées/constipation, des douleurs abdominales, et peuvent aller jusqu'au Syndrome d'Obstruction Distale de l'Intestin (SODI). Ce syndrome est « spécifique de la mucoviscidose ». Il est dû à une accumulation de selles et de mucus dans la partie haute des intestins. Cette association produit une masse qui peut bloquer partiellement ou la totalité de l'intestin et provoquer des symptômes tels que des vomissements, des douleurs abdominales intenses et une distension abdominale. (119)

Les patients peuvent également présenter un prolapsus rectal, soit une « extériorisation de la muqueuse rectale à travers l'anus », et des pathologies appendiculaires comme l'appendicite ou la mucocèle appendiculaire qui est dû à l'obstruction de l'appendice par un mucus épais. (120)

### **3.1.8.2.3. Atteinte hépato-biliaire**

L'atteinte hépatique, présente dans **15 à 20%** des cas, se développe plus lentement et apparaît plus tardivement dans la vie du patient.

Une cirrhose biliaire focale est observée conduisant vers une cirrhose biliaire multilobulaire dans 5 à 10% des cas. La cirrhose biliaire focale est « la lésion pathognomonique de l'atteinte hépato-biliaire liée à la mucoviscidose ». Elle est due à un épaississement de la bile causé par un défaut d'alcalinisation et de dilution de la bile qui, au fur et à mesure, bouche les canaux par lesquels elle circule et modifie la structure du foie. (121)

Les deux conséquences majeures d'une cirrhose sont une **hypertension portale**, pouvant provoquer des ascites ou des hémorragies digestives, et une **insuffisance hépatique**. Au niveau organique, la vésicule biliaire est souvent atrophiée chez les malades, avec un risque de lithiase important, augmentant avec l'âge. Une hépatomégalie ou une splénomégalie peuvent être observées. Ces éléments sont liés à l'obstruction des voies biliaires intra-ou extra-hépatiques par compression au niveau du pancréas.

### 3.1.8.3. Autres

- **Atteintes des glandes sudoripares** : sueur riche en chlorure donnant un « goût » salé à la sueur, fort risque de déshydratation, perte en eau et en sel.
- **Arthralgies** : Arthrites Épisodiques de la Mucoviscidose (AEM), d'Ostéo Arthropathie Hypertrophiante Pneumique (OAHP), d'arthralgies secondaires aux antibiotiques, ou encore de rachialgies
- **Ostéoporose** : diminution de la densité et de la minéralisation osseuse entraînant des fractures.
- **Atteintes génitales** : La puberté est retardée pour les deux sexes.  
Chez la femme, la stérilité est très rare mais l'épaississement de la glaire cervicale qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus et peut amener à une infertilité.  
Chez l'homme, une stérilité est présente dans 98% des cas par azoospermie obstructive. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux, mais les canaux déférents n'existent pas (agénésie) ou sont interrompus (atrésie). (110)

## 3.2. La prise en charge

### 3.2.1. Symptomatique

Durant de nombreuses années, les seuls traitements disponibles étaient des traitements symptomatiques (122). Ces traitements sont la plupart du temps très contraignants et se focalisent essentiellement sur la prise en charge :

- **Respiratoire** : elle associe de l'antibiothérapie, de l'oxygénothérapie, des aérosols, des traitements anti-inflammatoires, des fluidifiants pulmonaires, des bronchodilatateurs et de la kinésithérapie. La transplantation pulmonaire est la « dernière étape » lorsque le patient est totalement dépendant de l'oxygénothérapie ou de l'assistance respiratoire non-invasive.

- **Digestive et nutritionnelle** : De l'opothérapie pancréatique, qui est une méthode thérapeutique dont le but est de combler l'absence ou à l'insuffisance de fonctionnement d'une glande à sécrétion interne en introduisant dans l'organisme des produits de glandes similaires empruntées à un animal ; une supplémentation en vitamines A, D, E, K ainsi que des compléments nutritionnels adaptés au cas particulier du patient.

A ces traitements peuvent s'ajouter la prise en charge d'un diabète, d'une ostéoporose, d'un reflux gastro-œsophagien selon les manifestations cliniques que présente le patient. (123)

### **3.2.2. Les nouvelles thérapeutiques**

Afin de traiter la cause de la maladie plutôt que les symptômes, depuis 2010, de nouvelles thérapeutiques ciblant le gène de la protéine CFTR ont été développées (124). Par sa structure transmembranaire, elle fonctionne comme un canal qui permet l'échange d'ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ainsi, en fonction de leurs actions sur la protéine CFTR, les nouvelles thérapeutiques sont classées en deux catégories : les « correcteurs » qui augmentent son nombre et sa disponibilité ; les « potentiateurs » qui améliorent son ouverture et sa fonctionnalité au niveau de la membrane cellulaire (95).

Aujourd'hui, nous pouvons dénombrer **quatre médicaments orphelins** ciblant le gène *CFTR*, tous développés par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals. (125)

<b>Nom Commercial</b>	<b>DCI : Dénomination Commune Internationale</b>	<b>Date de désignation orpheline</b>	<b>Date d'AMM centralisée</b>
KALYDECO®	ivacaftor	08/07/2008	23/07/2012
ORKAMBI®	ivacaftor / lumacaftor	22/08/2014	24/11/2015
SYMKEVI®	ivacaftor / tezacaftor	27/02/2017	31/10/2018
KAFTRIO®	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	14/12/2018	24/08/2020

**Tableau 1 : Médicaments orphelins ciblant le gène *CFTR***

La prescription de ces médicaments orphelins est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose (126). Ils ont 4 caractéristiques communes : ils sont sur liste I, leur renouvellement n'est pas restreint, la prescription est initialement hospitalière et ce sont tous des médicaments d'exception. Dans le cas où le génotype du patient est inconnu, un

génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de mutations correspondant à leurs indications respectives. (127)

### **3.2.1.1. KALYDECO®**

Le KALYDECO® dont la DCI est l'ivacaftor et la formule chimique est « N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide », est le **premier traitement « personnalisé »** développé par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals. (128)

Ce médicament a complètement chamboulé la vision de la communauté médicale sur la maladie et a fait apparaître un tout nouveau mode de réflexion pour les chercheurs : il était pharmacologiquement possible d'agir directement sur le gène codant pour la protéine CFTR afin de corriger sa dysfonction.

Ce médicament appartient à la classe des potentiateurs car il restaure la capacité des canaux CFTR à transporter les ions chlorure à l'intérieur et en dehors des cellules afin d'aider à maintenir la quantité appropriée de sel et d'eau sur les surfaces des voies respiratoires et ainsi à réduire la formation et l'accumulation de mucus dans les poumons.

L'ivacaftor est disponible sous deux formes pharmaceutiques et cinq dosages :

- Granulés : 25 mg, 50 mg, 75 mg
- Comprimés : 75 mg, 150 mg

#### **Concernant la forme « granulés en sachet » :**

- Inscription des formes 50 et 75 mg sur la liste des spécialités remboursables selon l'avis de la Commission de la Transparence (CT) du 2 mars 2016 pour le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : p.(Gly551Asn), p.(Arg1244Glu), p.(Arg1349Asp), p.(Arg178Arg), p.(Arg551Ser), p.(Ser1251Asn), p.(Ser1255Pro), p.(Ser549Asn) ou p.(Ser549Arg).
- Puis extension d'indication aux enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg selon l'avis de la CT du 10 Juillet 2019.



- Puis le 3 juin 2020, inscription du dosage 25 mg et extension d'indication pour les dosages 50 et 75 mg pour l'indication « chez les nourrissons âgés de 6 mois et plus, des jeunes enfants et enfants et pesant de 5 kg à 25 kg ».
- Le Journal Officiel du 24 décembre 2021 (129) a publié un arrêté ministériel indiquant que la prise en charge par KALYDECO® 25 mg, 50 mg et 75 mg granulés en sachet est étendue à l'indication suivante : « traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois, des jeunes enfants et enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg, atteints de mucoviscidose, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : p.(Gly551Asn), p.(Arg1244Glu), p.(Arg1349Asp), p.(Arg178Arg), p.(Arg551Ser), p.(Ser1251Asn), p.(Ser1255Pro), p.(Ser549Asn) ou p.(Ser549Arg) ». Son AMM date du 3 novembre 2020.

Âge	Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
4 mois à moins de 6 mois	≥ 5 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
6 mois et plus	≥ 5 kg à < 7 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
	≥ 7 kg à < 14 kg	50 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	100 mg
	≥ 14 kg à < 25 kg	75 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	150 mg
	≥ 25 kg	Se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de KALYDECO comprimés pour plus d'informations.	

**Tableau 2 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 4 mois et plus (130)**

La dose de KALYDECO® peut être ajustée dans le cas où le patient prend également un type de médicament appelé « inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A », tel que certains antibiotiques ou antifongiques. Ainsi, les patients âgés de 4 à 6 mois et ceux dont la fonction hépatique est réduite ne doivent pas prendre ces médicaments de façon concomitante avec KALYDECO®. (126)

Les études réalisées sur la forme « granulés » de KALYDECO® montrent que celui-ci entraîne une augmentation du poids corporel et une diminution du chlorure de la sueur.

**Concernant la forme « comprimés » :**

Avant que son remboursement soit autorisé en France dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation p.(Gly551Asn) » une ATU de cohorte a été accordée le 10 juillet 2012 et une ATU nominative du 20 août 2012 a permis de traiter 31 patients (131). Par la suite, deux avis de la CT ont été publiés :

Date Avis CT	7 novembre 2012	5 novembre 2014
Motif	Inscription de KALYDECO ® 150 mg	Extension d'indication de KALYDECO ® 150 mg
Indication :  Traitement des patients atteints de mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 6 ans et plus</li> <li>porteurs de la mutation p.(Gly551Asn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 6 ans et plus</li> <li>porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « gating » (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : p.(Gly551Asn), p.(Arg1244Glu), p.(Arg1349Asp), p.(Arg178Arg), p.(Arg551Ser), p.(Ser1251Asn), p.(Ser1255Pro), p.(Ser549Asn) ou p.(Ser549Arg) ». Son AMM date du 3 novembre 2020</li> </ul>
SMR	Important	
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu <b>importante</b> (ASMR II)	
Place dans la stratégie thérapeutique	Son efficacité a été démontrée en termes d'amélioration : <ul style="list-style-type: none"> <li>VEMS à court et moyen termes</li> <li>État nutritionnel des patients : augmentation du poids</li> <li>Concentration sudorale en chlorure de sodium, marqueur biologique de la maladie.</li> </ul> Ainsi, il représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients répondant aux indications de chaque avis.	
Avis	Favorable au remboursement à 65%	
Prix en euros	Plaquette de 56 comprimés : 11 363,64 Plaquette de 28 comprimés : 5 748,26	

**Tableau 3 : Avis de la Commission de la transparence - KALYDECO ®**

Les **recommandations posologiques** sont de 2 comprimés d'ivacaftor 150 mg dont les prises par voie orale doivent être espacées de 12 heures.

Concernant les **essais cliniques**, KALYDECO® en monothérapie sous la forme « comprimés » a prouvé son efficacité pour sa demande d'inscription dans deux études de phase III, randomisées, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle en montrant une amélioration nette de la fonction respiratoire. La principale mesure de l'efficacité, soit le critère de jugement principal, était l'amélioration du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) des patients, soit la quantité maximale d'air qu'une personne peut expirer en une seconde. Cela constitue une mesure du bon fonctionnement des poumons.

Caractéristiques	Étude STRIVE	Étude ENVISION
Nombre de patients	161	52
Mutation présente	p.(Gly551Asp)	
Age	≥ 12 ans	6 à 11 ans
Semaines de traitement	24	
Amélioration significative de la valeur théorique du VEMS en points de pourcentage	+ 10,6	+ 12,5
Modification du taux de chlorure dans la sueur	Diminution du niveau de chlorure dans la sueur des patients par rapport à ceux qui ont pris le placebo	

**Tableau 4 : Études cliniques - KALYDECO®**

Lors de sa demande d'extension d'indication, le laboratoire a déposé une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, intitulée « KONNECTION » dont l'objectif était à nouveau de comparer l'efficacité de l'ivacaftor au placebo en termes de variation du VEMS après deux séquences en cross-over de 8 semaines chez 39 patients âgés de 6 ans et plus. Au vu des résultats, l'avis de la CT pour l'extension d'indication était le même que pour l'inscription. (132)

Il a ainsi été démontré que KALYDECO® améliore la fonction pulmonaire et/ou les taux d'ions chlorure dans la sueur. Le médicament a un profil de sécurité acceptable et ses bénéfices

sont supérieurs à ses risques. Ces résultats étaient plus qu'encourageants puisqu'ils suggéraient que ces traitements pouvaient ralentir l'évolution de la maladie, même chez des adultes avec une maladie avancée.

### 3.2.2.2. ORKAMBI®

Cette bithérapie se compose de **deux principes actifs** :

- Ivacaftor
- Lumacaftor : acide 3-{6-[[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropanecarbonyl]amino]-3-méthylpyridin-2-yl}benzoïque. Ce principe actif appartient à la classe des « correcteurs », mais, utilisé seul, n'a pas montré de bénéfice chez des patients homozygotes p.(Phe508del). (133)

Son mécanisme d'action relève ainsi de l'action concomitante du lumacaftor, qui augmente la quantité de protéine CFTR sur la cellule et de celle de l'ivacaftor. Ces actions rendent le mucus et les sucs digestifs moins épais. (134)

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM en octobre 2015 puis le 24 novembre 2015, l'ORKAMBI® obtient une AMM dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR*.

Ci-dessous les 3 formes pharmaceutiques possibles :

- Granulés : chez les enfants âgés de 2 ans et plus ;
- Comprimés pelliculés 100 mg/125 mg : chez les patients âgés de 6 ans et plus ;
- Comprimés pelliculés 200 mg/125 mg : chez patients âgés de 12 ans et plus.

Selon l'avis de la CT du 22 Juin 2016, ORKAMBI® 200 mg/125 mg apporte une ASMR IV, mineure et un SMR important. Un avis favorable pour le remboursement à 65% a ainsi été obtenu. Le prix des formes comprimés est de 10 183,78 euros pour une boîte de 112 comprimés soit quatre plaquettes de 28 comprimés. La dose recommandée est de 2 comprimés par voie orale toutes les 12 heures.

La demande d'inscription d'ORKAMBI® repose sur :

- **TRAFFIC** et **TRANSPORT** : deux études cliniques de phase III, randomisées, en double-aveugle qui ont comparé l'efficacité et la tolérance de deux dosages d'ORKAMBI® au placebo chez des patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR*, âgés de 12 ans et plus et l'analyse groupée de leurs résultats à 24 semaines.

	Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg  N=369	Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg  N=368
<b>VEMS (critère de jugement principal à S24)</b>		
Différence absolue versus placebo [IC 95%], p	+3,32 [2,31 ; 4,33] p<0,0001	+2,81 [1,80 ; 3,82] p<0,0001
<i>Variations des critères de jugement secondaires (différence vs placebo)</i>		
- VEMS relatif	+5,56 [3,79 ; 7,34] p<0,0001	+4,81 [3,03 ; 6,59] p<0,0001
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	+0,28 [0,15 ; 0,41], p=0,0004	+0,24 [0,11 ; 0,37], p<0,0001
- Variation du score CFQ-R (points)	+3,1 [0,8 ; 5,3], p=0,0071	+2,2 [0,0 ; 4,5], NS
- Réponse ≥ 5% en variation relative du VEMS	+2,95 [2,15 ; 4,05], p<0,0001	+2,22 [1,61 ; 3,07], p<0,0001
- Nombre d'exacerbations pulmonaires/an	Ratio 0,70 [0,56 ; 0,87], p=0,0014	Ratio 0,61 [0,49 ; 0,76], p=0,0014

**Tableau 5 : Analyses groupées après 24 semaines de traitement - ORKAMBI® (135)**

Ainsi, l'analyse groupée des données issues des études TRAFFIC et TRANSPORT montre des résultats statistiquement significatifs en faveur des deux groupes traités par rapport au placebo concernant les critères de jugement principal et secondaires.

- **PROGRESS** : étude de phase III, multicentrique, internationale, comportant 2 cohortes parallèles :
  - Une cohorte d'extension des études TRAFFIC et TRANSPORT, qui a permis de suivre les patients sous traitement après les essais et ce, pendant 96 semaines.

- Une cohorte observationnelle qui a permis de suivre les patients non traités ayant reçu au moins 4 semaines de traitement lors des études TRAFFIC et TRANSPORT et non éligibles pour la cohorte d'extension ou ne voulant pas continuer à prendre le traitement. Ils ont été suivis pendant deux ans par téléphone.

L'efficacité d'ORKAMBI a ainsi été démontrée à court terme par une amélioration modeste de la valeur absolue du VEMS grâce aux études de phase III.

En France, les résultats d'une étude portant sur le suivi d'un traitement par ORKAMBI® en conditions réelles d'utilisation montrent un taux d'arrêt définitif du traitement dans 18% des cas, causé majoritairement par des effets indésirables respiratoires, tels que l'exacerbation de dyspnées, d'essoufflements, une infection des voies aériennes supérieures, des nausées, diarrhées ou encore une hyperménorrhée mais également par une diminution de la tolérance du traitement (136). Malgré ces effets indésirables considérés comme légers à modérés, la mucoviscidose causée par la mutation p.(Phe508del) étant particulièrement grave, les effets thérapeutiques observés ont été jugés cliniquement pertinents pour les patients n'ayant aucune autre option. L'EMA a donc jugé que les bénéfices d'ORKAMBI® étaient supérieurs à ses risques et a ainsi recommandé qu'il soit autorisé dans l'UE.

ORKAMBI® représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR*.

### 3.2.2.3. **SYMKEVI®**

SYMKEVI® a obtenu une AMM le 31 octobre 2018 pour les patients de 12 ans et plus, et le 25 novembre 2020 pour l'indication pédiatrique chez les enfants de 6 ans et plus.

Il se compose de **deux principes actifs** :

- Ivacaftor
- Tezacaftor : 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide. C'est un correcteur sélectif de la protéine CFTR qui

facilite sa maturation et son transport intracellulaire vers la membrane cellulaire, favorisant une augmentation du transport des ions chlorures *in vitro*.

Voici un résumé des deux avis de la CT (137) :

Date Avis CT	13 mai 2020	30 Juin 2021
Motif	Inscription de KALYDECO <sup>®</sup> 150 mg en association avec SYMKEVI <sup>®</sup> 100/150 mg	Inscription de KALYDECO <sup>®</sup> 75 mg en association avec SYMKEVI <sup>®</sup> 50 mg/75 mg  Extension d'indication de KALYDECO <sup>®</sup> 150 mg en association avec SYMKEVI <sup>®</sup> 100 mg/150 mg
Indication :  Traitement des patients atteints de mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 12 ans et plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 6 ans et plus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Cas 1</u> : homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) ou,</li> <li><u>Cas 2</u> : hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle du gène <i>CFTR</i> : p.(Pro67Leu), p.(Arg117Cys), p.(Leu206Trp), p.(Arg352Gln), p.(Ala455Glu), p.(Asp579Gly), c.711+3A&gt;G, p.(Ser945Leu), p.(Ser977Phe), p.(Arg1070Trp), p.(Asp1152His), c.2789+5G&gt;A, c.3272-26A&gt;G et c.3849+10kbC&gt;T.</li> </ul> <p>Les mutations de classe III correspondent à des mutations activables par KALYDECO, certaines sont minimales et d'autres résiduelles.</p>	
SMR	Important	
ASMR	<u>Cas 1</u> : ASMR IV, mineure. <u>Cas 2</u> : ASMR III, modérée.	
Place dans la stratégie thérapeutique	C'est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients répondant à l'indication de l'AMM.	

	Chez les patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del), l'association est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI®.  Chez les patients hétérozygotes concernés par l'indication de l'AMM, cette association est le traitement de référence.
Avis	Favorable au remboursement à 65%
Prix en euros	SYMKEVI® (plaquette de 56 comprimés) : 5 535,19 SYMKEVI® (plaquette de 28 comprimés) : 4 532,78 KALYDECO® (plaquette de 56 comprimés) : 11 363,64 KALYDECO® (plaquette de 28 comprimés) : 5 748,26

**Tableau 6 : Avis de la Commission de la transparence - SYMKEVI® / KALYDECO®**

La prise en charge de ce traitement a été perçue par les patients comme un **soulagement**. En effet, plus de 900 jours après l'AMM, le laboratoire Vertex Pharmaceuticals et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) se sont enfin mis d'accord sur un prix pour la boîte de 56 comprimés. Au même moment, une nouvelle présentation de KALYDECO® en boîte de 28 comprimés a été développée et remboursée. Les patients ont ainsi pu bénéficier du SYMKEVI® associé au KALYDECO® à partir du mois de juillet 2021.

L'association SYMKEVI® / KALYDECO® doit être prise avec un repas riche en graisses et avec un intervalle de 12 heures :

Âge / Poids	Matin	Soir
6 ans à < 12 ans ; < 30 kg	1 comprimé de SYMKEVI® 50 mg/75mg	1 comprimé de KALYDECO® 75 mg
6 ans à < 12 ans ; ≥ 30 kg 12 ans et plus	1 comprimé de SYMKEVI® 100 mg/150mg	1 comprimé de KALYDECO® 150 mg

**Tableau 7 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 6 ans et plus**



La demande d'inscription de SYMKEVI® associé à KALYDECO® s'appuie principalement sur deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de mucoviscidose (138) :

Nom de l'étude	Étude 106 : EVOLVE	Étude 108 : EXPAND
Caractéristiques	de supériorité - en groupes parallèles	de supériorité - croisée
Patients	510	248
Mutations du gène CFTR présentes	Homozygotes p.(Phe508del)	Hétérozygotes p.(Phe508del) et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle
Age	12 ans et +	
Schéma d'administration	1 comprimé de SYMKEVI® le matin 1 comprimé de KALYDECO® le soir	
Semaines de traitement	24	Période 1 : 8 semaines Arrêt : 8 semaines Période 2 : 8 semaines
Augmentation moyenne du VEMS en points de pourcentage	<ul style="list-style-type: none"> <li>SYMKEVI® / KALYDECO® : 3,4</li> <li>Placebo : réduction de 0,6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SYMKEVI® / KALYDECO® : 6,5</li> <li>KALYDECO® : 4,4</li> <li>Placebo : réduction de 0,3</li> </ul>
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité : modérée par rapport au placebo sur le critère principal de jugement de l'étude : la variation absolue du VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement</li> <li>Diminution de la fréquence des exacerbations respiratoires jusqu'à 24 semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité : importante sur le critère principal de jugement de l'étude</li> <li>Amélioration de la qualité de vie objectivée par l'amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, critère de jugement secondaire clé</li> </ul>
Points communs	Profil de tolérance : favorable caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo.	

**Tableau 8 : Études cliniques - SYMKEVI® / KALYDECO®**

Pour l'extension d'indication, le laboratoire Vertex Pharmaceuticals a réalisé trois études de phase III incluant des patients âgés de 6 à 11 ans, atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) et porteurs d'une des mutations mentionnées dans l'AMM (137) :

- **L'étude 113** : non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor pendant 14 jours pour la partie A et 24 semaines pour la partie B.
- **L'étude 115** : non comparative, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor pendant 8 semaines.
- **L'étude d'extension 116** : non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la sécurité d'emploi pendant 96 semaines de l'association tezacaftor/ivacaftor.

Au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, SYMKEVI® / KALYDECO® aura un impact supplémentaire sur la morbidité des patients traités mais aucun impact sur la qualité de vie des enfants âgés de 6 ans à 12 ans.

Il est impossible de définir sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport à son seul comparateur clinique pertinent, ORKAMBI®, car il n'y a pas eu de comparaison directe entre eux à cause de leur développement concomitant. Néanmoins, une étude réalisée pendant 8 semaines suggère que SYMKEVI® associée à KALYDECO® pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI® dû à des événements indésirables respiratoires.

En conclusion, SYMKEVI® / KALYDECO® apporte une réponse partielle :

- au besoin médical couvert par ORKAMBI® dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 12 ans, homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR*.

- au besoin médical non couvert dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans, hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : p.(Pro67Leu), p.(Arg117Cys), p.(Leu206Trp), p.(Arg352Gln), p.(Ala455Glu), p.(Asp579Gly), c.711+3A>G, p.(Ser945Leu), p.(Ser977Phe), p.(Arg1070Trp), p.(Asp1152His), c.2789+5G>A, c.3272-26A>G et c.3849+10kbC>T.

#### 3.2.2.4. **KAFTRIO®**

C'est la **première trithérapie** à avoir une AMM dans la mucoviscidose. Il se compose de trois principes actifs :

- Ivacaftor
- Tezacaftor
- Elexacaftor : N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-diméthylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-triméthylpyrroli din-1-yl]pyridine-3-carboxamide.

Les deux correcteurs, tezacaftor et elexacaftor, agissant en complémentarité, la maturation et le transport intracellulaires de la protéine est facilitée, ce qui entraîne une augmentation de la quantité de protéines CFTR à la surface cellulaire. L'ivacaftor, comme vu précédemment, augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR afin de permettre le passage des ions chlorures.

KAFTRIO® a été mis à disposition des patients en France en décembre 2019 grâce à une ATU nominative, dans l'indication des « patients âgés de 12 ans et plus présentant une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme ». (139)

KAFTRIO® a obtenu une AMM par procédure centralisée le 21 août 2020 pour l'indication suivante : « en association avec l'ivacaftor 150 mg dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale ». Selon l'avis de la Commission de Transparence du 18 novembre 2020, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement

des patients hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale ; il existe deux comparateurs cliniquement pertinents ayant l'AMM, à savoir ORKAMBI® et SYMKEVI® en association avec KALYDECO®, dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del)».

La première indication de l'association KAFTRIO® / KALYDECO® s'est révélé efficace pour améliorer la fonction pulmonaire dans trois études cliniques de phase III ou IIIb de supériorité, comparatives, randomisées, en double aveugle, menées chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus. Une autre étude d'extension multicentrique intitulée « étude 105 » en ouvert, non comparative, a suivi les patients ayant participé aux études cliniques pendant 96 semaines. Elle a permis d'évaluer la sécurité et la tolérance à long-terme du KAFTRIO® chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del). (126)

Études	Étude 102 : III	Étude 103 : III	Étude 109 : IIIb
Contrôlée <i>versus</i>	Placebo	SYMKEVI®	
Critère de jugement principal	VEMS → Gain absolu de +14,3 points de pourcentage	VEMS → Gain absolu de +10,2 points de pourcentage	CFQ-R (questionnaire de qualité de vie) → Gains absolus de +16 points
Nombre de patients	405	113	176
Mutations présentes	Hétérozygotes <ul style="list-style-type: none"> <li>• p.(Phe508del)</li> <li>• " fonction minimale"</li> </ul>	Homozygotes p.(Phe508del)	
Age	12 ans et plus		
Semaines de traitement	24	4	24

**Tableau 9 : Études cliniques - KAFTRIO® / KALYDECO®**

Les résultats de ces études témoignent d'une **diminution significative de l'ensemble des symptômes** liés à la mucoviscidose, et particulièrement les manifestations respiratoires. Les critères de jugement secondaires montrent également une diminution du nombre d'exacerbations et du taux de chlorure sudoral. La CT indique qu'il s'agit du « premier

médicament dans cette maladie apportant des résultats d'efficacité d'une telle ampleur ». Les témoignages des patients ayant pu être traité par ce traitement sous ATU ont conforté les résultats observés dans les études cliniques sur l'amélioration de la qualité de vie. Une forme de sidération « avant » et « après » la prise de KAFTRIO<sup>®</sup> en association avec KALYDECO<sup>®</sup> a été rapportée.

Le laboratoire avait initialement demandé une AMM dans une indication plus large que l'indication octroyée, à savoir « en association avec l'ivacaftor 150 mg dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* ». Le CHMP a estimé que des données cliniques complémentaires devaient être apportées pour envisager une indication plus large que celle octroyée sur la base des données actuelles. Ces données ont été fournies dans l'étude 104 lors de l'avis de la CT du 27 octobre 2021. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents : KALYDECO<sup>®</sup> pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite « gating » et SYMKEVI<sup>®</sup> pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle. Elle a été menée sur 259 patients pendant 8 semaines. Cette étude a ainsi confirmé les résultats des trois études cliniques précédentes.

Date Avis CT	18 novembre 2020	27 octobre 2021
Motif	Inscription de KAFTRIO <sup>®</sup> 75 mg / 50 mg / 100 mg Extension d'indication de KALYDECO <sup>®</sup> 150 mg	Extension d'indication de KAFTRIO <sup>®</sup> 75 mg / 50 mg / 100 mg associé à KALYDECO <sup>®</sup> 150 mg
Indication :  Traitement des patients atteints de mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 12 ans et plus</li> <li>homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène <i>CFTR</i> ou</li> <li>hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>âgés de 12 ans et plus</li> <li>porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène <i>CFTR</i> soit les patients hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène <i>CFTR</i> et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite</li> </ul>

		« gating » ou une mutation à fonction résiduelle
SMR	Important	
ASMR	ASMR II, <b>importante</b>	ASMR IV, mineure
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients concernés par l'indication de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, en l'absence d'alternative thérapeutique et considérant la démonstration robuste de son efficacité, il constitue le traitement de référence.</li> <li>patients homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène CFTR, compte tenu de l'important bénéfice clinique démontré par rapport à SYMKEVI®, KAFTRIO® en association avec KALYDECO® constitue le traitement de première intention.</li> </ul>	<p>Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKEVI® / KALYDECO® pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou à KALYDECO® pour les patients porteurs d'une mutation dite gating, KAFTRIO® / KALYDECO® est le traitement de première intention pour l'indication précédemment citée.</p> <p>Il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée à ces patients.</p>
Avis	Favorable au remboursement à 65%	
Prix	KAFTRIO® (boite de 56 comprimés) : 10 158,27 euros	

**Tableau 10 : Avis de la Commission de la Transparence -  
KAFTRIO® / KALYDECO®**

La CT a reconnu le **caractère présumé innovant** de KAFTRIO® / KALYDECO® car il aide de façon spectaculaire les patients à mieux respirer, à ne plus tousser, à être moins essoufflés, à diminuer les cures de traitements antibiotiques et à reprendre du poids. Il permet ainsi de façon globale de leur offrir une meilleure qualité de vie. (140)

Le KAFTRIO® étant perçu comme une « **révolution thérapeutique** », son remboursement était attendu avec la plus grande importance. Il a été rendu officiel en même temps que le remboursement du SYMKEVI®, soit le 28 juin 2021. « Cette avancée médicale est le fruit de plus de 20 ans d'efforts de recherche et de développement », souligne dans un communiqué Nicolas Renard, directeur général de Vertex France. La France est le dixième pays européen à le rembourser. (3)

En effet, moins de trois mois après avoir obtenu une AMM européenne, la HAS lui a accordé un SMR important et une **ASMR importante**. Parmi 250 avis de première inscription rendus en 2019, seulement deux ont obtenu une ASMR II, ce qui prouve à nouveau l'innovation que représente le KAFTRIO®. Le KALYDECO® était le seul des médicaments prescrits en CRCM à avoir obtenu une telle ASMR jusqu'à l'arrivée de KAFTRIO®. Toutefois, ce traitement ne concernait que 3 % des patients mucoviscidosiques alors que le KAFTRIO® pourrait, à terme, concerner environ 80 % de la population n'ayant pas bénéficié d'une greffe pulmonaire. (141)

Le problème étant qu'il y a toujours des patients laissés pour compte. Ainsi, pour les enfants âgés de 6 à 11 ans avec une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme, une ATU nominative a été accordée à partir du 16 avril 2021.

Le 7 janvier 2022, le KAFTRIO® 37,5 mg / 25 mg / 50 mg associée au KALYDECO® obtient une AMM et l'association KAFTRIO® 75 mg / 50 mg / 100 mg - KALYDECO® obtient une extension d'indication de l'AMM dans « le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* ». (142)

Une demande d'accès précoce a été demandée par le laboratoire mais uniquement pour une sous-population de l'indication, à savoir les « patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale ». Afin de ne pas retarder l'accès au traitement et en attendant

sa prise en charge par la sécurité sociale, la HAS a ainsi autorisé le 28 mars 2022 un accès précoce de cette association. En effet, dans le cas où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée (143). La HAS a déclaré que ce traitement est présumé innovant dans l'indication considérée. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique pour cette population pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce en termes d'amélioration de l'ICP.

Lors de la délibération de l'avis de la CT du 11 mai 2022, KAFTRIO® 37,5 mg / 25 mg / 50 mg obtient un avis favorable à sa demande d'inscription d'un nouveau dosage sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* » (144). Cet avis favorable est aussi valable pour la demande d'extension d'indication de KAFTRIO® 75 mg / 50 mg / 100 mg, KALYDECO® 150 mg et KALYDECO 75 mg.

Les SMR et ASMR sont les mêmes que pour l'indication chez les enfants de plus de 12 ans sur la base de :

- la démonstration de la supériorité de KAFTRIO® / KALYDECO® par rapport au placebo mise en évidence dans l'étude de phase IIIb « VX19-445-116 » ou étude 116, randomisée, contrôlée *versus* placebo, en termes de variation absolue de l'ICP moyenne jusqu'à la semaine 24 ;
- les résultats d'une étude de phase III non comparative et de son extension dont les résultats suggèrent une efficacité sur le VEMS maintenue sur le long terme chez des enfants correspondant à l'indication.

A peine un an après l'obtention de l'AMM européenne, soit le 18 décembre 2022, grâce aux différentes initiatives des associations, un accord a été signé entre la France et le laboratoire Vertex Pharmaceuticals pour le **remboursement du KAFTRIO®**, pour tous les enfants âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR*. Lors d'une interview, le ministre de la Santé, François Braun, a annoncé un élargissement de l'accès au



KAFTRIO<sup>®</sup>, jusqu'alors expérimental. Au cours du premier trimestre 2023, près de 5 000 personnes atteintes de mucoviscidose auront ainsi accès au KAFTRIO<sup>®</sup> et au SYMKEVI<sup>®</sup>. « Les résultats sont extraordinaires, ils permettent une vie quasiment ordinaire », a-t-il également indiqué. Le ministre a précisé que le KAFTRIO<sup>®</sup> sera « disponible en officine très rapidement sur prescription hospitalière ». (145)

Ainsi, des arrêtés publiés au *Journal officiel* du 20 décembre 2022 permettent d'élargir l'utilisation de KAFTRIO et KALYDECO en **population pédiatrique**, chez les enfants de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* grâce à :

- une extension de prise en charge (remboursement, agrément aux collectivités) accordée à KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg et à KALYDECO 75 mg et 150 mg. Jusqu'à présent, la prise en charge était limitée aux enfants de 12 ans et plus. Chez l'enfant de 6 à 11 ans, KAFTRIO bénéficiait d'une prise en charge dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce depuis le mois de mars 2022 ;
- une mise à disposition d'un nouveau dosage de KAFTRIO deux fois moins dosé en principes actifs : KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg qui sera associé au KALYDECO 75 mg. Il correspond à la posologie recommandée chez l'enfant de 6 à moins de 12 ans, et pesant moins de 30 kg. La CT avait donné son avis sur ce dosage le 11 mai 2022.

Concernant son schéma d'administration, l'association KAFTRIO / KALYDECO doit être prise matin et soir. Les deux prises doivent respecter un intervalle d'environ 12 heures et les comprimés sont à prendre avec un repas riche en graisses.

Âge / poids	Matin	Soir
6 ans à < 12 ans ; < 30 kg	2 comprimés de KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg	1 comprimé de KALYDECO ® 75 mg
6 ans à < 12 ans ; ≥ 30 kg 12 ans et plus	2 comprimés de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg	1 comprimé de KALYDECO ® 150 mg

**Tableau 11 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 6 ans et plus**

La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un **traitement à vie**. Le KAFTRIO® n'est toujours pas un traitement curatif, c'est-à-dire que les malades ne seront pas « guéris » de la mucoviscidose mais il permet de changer radicalement leur vie. L'objectif est que cette pathologie ne soit plus considérée comme une pathologie aigüe mais comme une pathologie chronique stabilisée selon Pierre Foucaud, président de Vaincre la Mucoviscidose. (142)

Le développement clinique du KAFTRIO® se poursuit avec pour objectif à long terme, que le traitement soit disponible pour les populations de **patients de plus en plus jeunes**. En effet, il a été progressivement autorisé chez les enfants de 12 ans et plus, puis chez les 6-11 ans et de novembre 2020 jusqu'en juin 2022, un essai clinique chez 75 enfants âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation p.(Phe508del) du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale a eu lieu aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Allemagne et en Grande-Bretagne. Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte, non randomisée, interventionnelle et non comparative, intitulée « VX20-445-111 ». Cette étude a pour objectif d'étudier la sécurité, la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques de KAFTRIO®. Elle se décompose en deux parties : une première partie d'une durée de traitement de 14 jours et une deuxième partie d'une durée de traitement de 24 semaines. Ainsi, après 24 semaines de traitement, les patients ont vu leur test de la sueur diminuer et leur fonction respiratoire s'améliorer avec une baisse de la valeur de l'index de clairance muco-ciliaire. De façon générale, une bonne tolérance est constatée chez ces jeunes patients. (146)

Malgré ce traitement révolutionnaire, près de « 35% des patients mucoviscidosiques sont toujours en attente d'une innovation thérapeutique » (145), leur permettant à eux aussi d'améliorer leur qualité de vie au quotidien. Les associations souhaitent que tous les patients, y compris ceux ne pouvant pas bénéficier du KAFTRIO® du fait de leur profil génétique ou d'une transplantation pulmonaire, puissent disposer au plus vite de thérapies efficaces. Comme action concrète, l'association Vaincre la Mucoviscidose a décidé de consacrer annuellement 1 million d'euros supplémentaires, soit au total près de 4 millions d'euros par an, pour le financement de projets innovants visant ces populations non éligibles à KAFTRIO®.

## CONCLUSION

Grâce aux multiples projets menés par les associations des maladies rares et au soutien constant des pouvoirs publics, les maladies rares représentent aujourd'hui un **enjeu majeur de santé publique**. La mise en œuvre des trois Plans Nationaux a permis d'améliorer la prise en charge des patients grâce à une coordination des soins, une collaboration pluridisciplinaire des professionnels de santé ainsi que la mise en place de centres spécialisés. Des progrès remarquables ont été observés durant ces dernières années.

Concernant le **diagnostic**, la France a pour ambition de faire évoluer la situation actuelle grâce à la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025 visant à garantir un accès équitable aux nouvelles technologies à tous les Français, leur permettant ainsi d'obtenir un diagnostic génétique précoce et une prise en charge adaptée. En effet, la médecine génomique est en train de révolutionner la prise en charge des patients atteints de maladies rares : le Séquençage à Haut Débit devrait être proposé progressivement de façon systématique en première intention. 80 % des maladies rares étant d'origine génétique, l'objectif à long terme est de pouvoir intégrer la médecine génomique dans la pratique clinique et le parcours de soin courant du patient. Tel est le cas de la mucoviscidose qui est la maladie génétique héréditaire grave la plus fréquente.

Concernant les **thérapeutiques**, la recherche sur les médicaments orphelins pour le traitement de la mucoviscidose s'est accentuée cette dernière décennie. En effet, le développement de traitements ciblant spécifiquement la protéine CFTR a bouleversé le monde médical et a permis d'introduire une médecine dite « personnalisée ». Le traitement le plus récent, soit l'association KAFTRIO® / KALYDECO®, a été caractérisé de « **révolution thérapeutique** » et son efficacité sur les manifestations cliniques et la qualité de vie à court terme a été prouvé dans différentes études cliniques. Les traitements devant être pris à vie, les perspectives et objectifs sont maintenant de démontrer leur efficacité sur la survie à long terme, sur l'espérance de vie et leur tolérance après des années d'exposition. Malheureusement, près de 2500 patients ne peuvent prétendre au KAFTRIO® / KALYDECO®. L'enjeu de la recherche à court terme est donc d'élargir les traitements au panel le plus large possible de mutations et à long terme de trouver un traitement curatif afin d'être capable de guérir définitivement les patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Notre environnement - Les Maladies Rares [Internet]. Fondation Maladies Rares. 2023 [cité 10 Nov 2022]. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/>
2. Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR. *Rev Mal Respir*. 1 avr 2013;30(4):255-61.
3. Revue de presse - Accord obtenu sur le remboursement de Kaftrio ® & Symkevi ® [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/revue\\_de\\_presse\\_accord\\_kaftrio\\_juillet\\_2021.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/revue_de_presse_accord_kaftrio_juillet_2021.pdf)
4. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(2):165-73.
5. Les Maladies Rares [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
6. Maladies rares [Internet]. Leem. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/maladies-rares-0>
7. L'observatoire du diagnostic [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-observatoire-du-diagnostic>
8. Franco P. Orphan drugs: The regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18(3-4):163-72.
9. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
10. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges [Internet]. 2008 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf)
11. Prévalence d'une maladie [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/prevalence-d-une-maladie/>
12. Incidence d'une maladie [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/incidence-d-une-maladie/>

13. Qu'est-ce qu'une maladie rare ? [Internet]. Plateforme d'expertise maladies rares AP-HP. Université Paris-Saclay. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/maladie-rare-definition/>
14. Orphanet [Internet]. Orphanet. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/index.php?lng=FR>
15. Orphanet: Maladies [Internet]. Orphanet. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>
16. Orphanet [Internet]. Plateforme Maladies Rares. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.plateforme-maladiesrares.org/orphanet.html>
17. Filières de Santé Maladies Rares [Internet]. Filières de Santé Maladies Rares. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.filieresmaladiesrares.fr/>
18. Plan National Maladies Rares 2005-2008 [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2005-2008.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf)
19. Faivre L, Vitobello A, Padre M, Odent S, Domenighetti L, Giot G, et al. L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique. Trib Santé. 2019;62(4):79-96.
20. Plan National Maladies Rares 2018-2022 [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrmr\\_3\\_v25-09pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrmr_3_v25-09pdf.pdf)
21. Enquête de l'AFM Téléthon [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/legacy/afm\\_vlm\\_188\\_dossierdiagnostic.pdf](https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/legacy/afm_vlm_188_dossierdiagnostic.pdf)
22. Communiqué de Presse - Maladie Rares Infos Services - L'Observatoire des maladies rares publie sa première enquête [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/CP\\_MRIS\\_Observatoire\\_MR\\_12\\_06\\_21.pdf](https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/CP_MRIS_Observatoire_MR_12_06_21.pdf)
23. L'Observatoire des maladies rares [Internet]. Maladies Rares Infos Services. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.maladiesraresinfo.org/s%E2%80%99informer-sur-les-maladies-rares/observatoire-des-maladies-rares.html>
24. Communiqué de Presse - Maladies Rares Infos Services - Résultats de l'Observatoire des maladies rares 2015 : parcours de santé et de vie ou parcours du combattant ?! [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/CP\\_Observatoire\\_maladies\\_rares\\_2015.pdf](https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/CP_Observatoire_maladies_rares_2015.pdf)
25. AFM-Téléthon [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://alliance-maladies-rares.org/association/afm-telathon/>
26. AFM-Téléthon [Internet]. Plateforme Maladies Rares. [cité 19 nov 2022]. Disponible

sur: <https://www.plateforme-maladiesrares.org/afm.html>

27. Synthèse de l'étude sur les maladies rares "Attentes et besoins des familles". [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.myobase.org/doc\\_num.php?explnum\\_id=1142](https://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=1142)
28. Eurordis [Internet]. Plateforme Maladies Rares. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.plateforme-maladiesrares.org/eurordis.html>
29. ERRADIAG - L'errance diagnostique dans les maladies rares - Enquête de l'Alliance Maladies Rares. [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>
30. Roigt JRM. Accompagnement des maladies rares à l'officine : regard croisé sur les attentes et les besoins des patients, des étudiants en pharmacie et des pharmaciens officinaux. Enquête pilote réalisée en Nouvelle-Aquitaine en 2021. Thèse. Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux; 2021.
31. The Human Genome Project [Internet]. Genome.gov. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
32. Sanlaville D. Plan France Médecine Génomique 2025 – Plateformes AURAGEN et SeqOia. *Morphologie*. 2022;106(354):S2.
33. Dollfus H. Le plan France Médecine Génomique 2025 et les maladies rares. *médecine/sciences*. 2018;34:39-41.
34. France médecine génomique 2025 [Internet]. PFMG 2025. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/presentation/>
35. Conférence de l'Alliance Maladies Rares Edition 2018 - CARE'18 - Un diagnostic pour tous [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/actes-CARE-2018.pdf>
36. Médecine France génomique 2025 [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/france-genomique>
37. Communiqué de presse - Plan « France médecine génomique 2025 » : lancement des 2 premières plateformes [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/upload/media/default/0001/01/2017\\_07\\_communique\\_de\\_presse\\_de\\_m\\_edouard\\_philippe\\_premier\\_ministre\\_-\\_plan\\_medecine\\_france\\_genomique\\_2025\\_-\\_17.07.2017.pdf](https://www.gouvernement.fr/upload/media/default/0001/01/2017_07_communique_de_presse_de_m_edouard_philippe_premier_ministre_-_plan_medecine_france_genomique_2025_-_17.07.2017.pdf)
38. Laboratoires de séquençage à très haut débit du génome (LBM-FMG) [Internet]. PFMG

2025. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/le-plan/lbm-fmg/>
39. Le territoire couvert par le laboratoire SeqOIA [Internet]. SeqOIA Médecine génomique. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://laboratoire-seqoia.fr/nos-activites/>
40. Lamoril J, Bogard M, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P. Les maladies rares (ou orphelines): organisation générale de leur prise en charge en 2007. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 2007;22(5):282-97.
41. L'histoire du Téléthon [Internet]. AFM Téléthon. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afm-telathon.fr/fr/le-telathon/le-telathon-c-est-quoi/lhistoire-du-telathon>
42. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. Orphanet. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR)
43. Règlement européen concernant les médicaments orphelins [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>
44. Médicaments orphelins pour les maladies rares [Internet]. EUR-Lex. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/medicines-for-rare-diseases-orphan-drugs.html>
45. Notre ADN [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://alliance-maladies-rares.org/qui-sommes-nous/notre-adn/>
46. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) [Internet]. Légifrance. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
47. L'offre de soins [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
48. Rapport du haut Conseil de la Santé Publique - Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008 [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20090317\\_maladiesrares.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20090317_maladiesrares.pdf)
49. Les filières de santé maladies rares (FSMR) [Internet]. PEMR - Plateforme d'expertise Maladies Rares Bourgogne Franche-Comté. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.pemr-bfc.fr/les-maladies-rares/les-filieres-de-sante-maladies-rares-fsmr/>
50. Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins [Internet]. Filières de Santé Maladies Rares. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.filieresmaladiesrares.fr/pnds/>

51. Présentation de la Banque Nationale de Données Maladies Rares [Internet]. BNDMR. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/>
52. Les plans nationaux maladies rares [Internet]. MHEMO. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/la-filiere-mhemmo/presentation-generale-des-plans-nationaux-maladies-rares/>
53. Les plans nationaux maladies rares en France [Internet]. PEMR - Plateforme d'expertise Maladies Rares Bourgogne Franche-Comté. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.pemr-bfc.fr/les-maladies-rares/les-plans-nationaux-maladies-rares-en-france/>
54. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D, et al. Future of Rare Diseases Research 2017-2027: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci.* 2018;11(1):21-7.
55. Bonne G, Pouget J. [Diagnostic odyssey at the heart of the 3rd National Initiative for Rare Disorders]. *Med Sci MS.* 2018;34 Hors série n°2:5.
56. REGLEMENT (CE) N°141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726&from=LV>
57. Nabarette H, Peterka J, Urtizbera JA, Brignol TN. Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps. *Cah Myol.* 2018;5-10.
58. Médicaments orphelins : De la visée éthique à la réalisation pratique [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: [http://ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea\\_fargeot\\_synthese.pdf](http://ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea_fargeot_synthese.pdf)
59. Héron E. Les médicaments orphelins en Europe. *médecine/sciences.* 2005;21:66-8.
60. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *J Child Neurol.* 2013;28(9):1142-50.
61. Delcey V, Champion K, Bergmann JF. Maladies orphelines : évaluation et enregistrement des nouvelles thérapeutiques. *médecine/sciences.* 2005;21:69-72.
62. Essai contrôlé [Internet]. AFM Téléthon. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/essai-controle>
63. Nguyen TTL. Les législations des médicaments orphelins: de la conception à la dispensation. Thèse. Sciences pharmaceutiques. Université d'Aix-Marseille; 2019.
64. Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(4):267-8.
65. Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-



- pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques [Internet]. [cité 11 fév 2023]. Disponible sur : [https://philippeamiel.fr/DocsCobayes/034-Directive%2075\\_318\\_CEE.pdf](https://philippeamiel.fr/DocsCobayes/034-Directive%2075_318_CEE.pdf)
66. Article L601 - Code de la santé publique [Internet]. Légifrance. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006693701](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006693701)
67. Directive 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments [Internet]. [cité 11 fév 2023]. Disponible sur: [https://philippeamiel.fr/DocsCobayes/035-Directive\\_91\\_507\\_CEE.pdf](https://philippeamiel.fr/DocsCobayes/035-Directive_91_507_CEE.pdf)
68. Chemtob Concé MC. Le médicament orphelin: un cadre juridique incitatif. *Médecine Droit*. 2006(81):176-84.
69. RÈGLEMENT (CE) No 847/2000 DE LA COMMISSION du 27 avril 2000 [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/7f34e7b0-9c3c-4dab-9ba1-e088192a54c8>
70. Winsor H. Paediatric Investigation Plans: Burden or boost? [Internet]. Pharma IQ. 2010 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pharma-iq.com/glossary/european-medicines-evaluation-agency-emea>
71. Bighelli I, Barbui C. What is the European Medicines Agency? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2012;21(3):245-7.
72. Le système européen de réglementation des médicaments [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf)
73. La désignation des médicaments orphelins dans l'Union européenne. [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments\\_Orphelins.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments_Orphelins.pdf)
74. Hall AK, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(1):1-7.
75. Community Register of orphan medicinal products [Internet]. European Commission. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a)
76. Casanova S. Réglementation et autres mesures en faveur des médicaments orphelins, des maladies rares et des médicaments pédiatriques en Europe : application en France. *Mémoire. Santé Publique. École Nationale de la Santé Publique Rennes; 2001*

77. Réglementation des médicaments orphelins - Cours DEIM - Alexion Europe SAS.
78. Szegedi M, Zelei T, Arickx F, Bucsecs A, Cohn-Zanchetta E, Fürst J, et al. The European challenges of funding orphan medicinal products. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):184.
79. Loi n° 2000-1257 du 23 décembre 2000 de financement de la sécurité sociale pour 2001 [Internet]. Légifrance. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044627461](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044627461)
80. Article L245-2 - Code de la sécurité sociale [Internet]. Légifrance. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044627461](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044627461)
81. Article L138-10 - Code de la sécurité sociale [Internet]. Légifrance. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046805527](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046805527)
82. Article L5121-1 - Code de la santé publique [Internet]. Légifrance. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
83. SÉNAT - Compte rendu intégral N°115 S. de la séance du vendredi 12 novembre 2010 [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/seances/s201011/s20101112/s20101112.pdf>
84. Accès précoce à un médicament [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament)
85. Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé [Internet]. ANSM. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-lacces-precoce-aux-produits-de-sante>
86. ATU, RTU, essais cliniques [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e33ec13085ef74248d927b51f15a5129.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e33ec13085ef74248d927b51f15a5129.pdf)
87. Deleta G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;13:205-32.
88. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=IT>
89. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments [Internet]. ANSM. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

90. Mucoviscidose [Internet]. Orphanet. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=49&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=mucoviscidose&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Mucoviscidose&title=Mucoviscidose&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mucoviscidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mucoviscidose&title=Mucoviscidose&search=Disease_Search_Simple)
91. Registre français de la mucoviscidose - Bilan 2021 [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2021\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf)
92. Fajac I, Burgel PR. Croissance démographique et thérapeutiques ciblées : le nouveau visage de la mucoviscidose. *Rev Mal Respir.* 2016;33(8):645-7.
93. Basset T. La mucoviscidose, une maladie rare ? [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/la-mucoviscidose-une-maladie-rare/>
94. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 2007;2007(397):25-36.
95. Mucoviscidose [Internet]. Inserm. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
96. La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire [Internet]. CFSsource. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cfsource.fr/fr/la-genetique/causes>
97. Basset T. La mucoviscidose est-elle héréditaire ? [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/la-mucoviscidose-est-elle-hereditaire/>
98. Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Howard PW, Maurer RA, et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. *J Clin Invest.* 1991;88(4):1422-31.
99. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Cystic Fibrosis Mutation Database. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>
100. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):58-65.
101. Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N, Lukacs GL. C-terminal Truncations Destabilize the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator without Impairing Its Biogenesis. *J Biol Chem.* 1999;274(31):21873-7.
102. Stremler-Le Bel N. Physiopathologie de la mucoviscidose [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2018/02/1-Physiopathologie->

de-la-mucoviscidose-Dr-STREMLER.pdf

103. Zielenski J, Tsui LC. Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations. *Annu Rev Genet.* 1995;29(1):777-807.
104. Bieth E, Nectoux J, Girardet A, Gruchy N, Mittre H, Laurans M, et al. Genetic counseling for cystic fibrosis: A basic model with new challenges. *Arch Pédiatrie.* 2020;27:eS30-4.
105. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-487.
106. González-González MC, García-Hoyos M, Trujillo M j., Rodríguez de Alba M, Lorda-Sánchez I, Díaz-Recasens J, et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):946-8.
107. Circulaire DHOS/O 1/DGS/SD 5 n° 2001-502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose [Internet]. APHP DAJDP. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhoso-1dgssd-5-n-2001-502-du-22-octobre-2001-relative-a-lorganisation-des-soins-pour-la-prise-en-charge-des-patients-atteints-de-mucoviscidose/>
108. Le programme national de dépistage néonatal est élargi à partir du 1er janvier 2023 [Internet]. Service Public. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16168>
109. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 2010;17(9):1349-58.
110. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)
111. Bideau N, Boucherle B. La mucoviscidose : traitements actuels et perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. Université Grenoble Alpes; 2005.
112. La mucoviscidose : définition, génétique, dépistage, traitements [Internet]. Filière Muco CFTR. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-mucoviscidose>
113. Mucoviscidose [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0360F.pdf>
114. Belmadi N. Développement, formulation et biodistribution de vecteurs synthétiques

pour le transfert de gènes dans le cadre de la thérapie génique de la mucoviscidose. Thèse. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale; 2015.

115. Penven C. Suivi de patients atteints de mucoviscidose : création d'un outil pour l'équipe officinale. Thèse. Sciences Pharmaceutiques. Université de Limoges; 2017.

116. Magnien T. Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose. Thèse. Sciences Pharmaceutiques. Université de Bordeaux; 2014.

117. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):333-42.

118. La mucoviscidose [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf>

119. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011;10:S24-8.

120. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. Gastroentérologie Clin Biol. 2005;29(12):1279-85.

121. Gorla Odile, Billoud Emilie, Montialoux Hélène, et al. Évaluation non invasive de l'atteinte hépato-biliaire des patients adultes atteints de mucoviscidose [Internet]. SNFGE. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/evaluation-non-invasive-de-latteinte-hepato-bi>

122. Férec C. La mucoviscidose: Du gène à la thérapeutique. médecine/sciences. 2021;37(6-7):618-24.

123. Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. Rev Pneumol Clin. 2016;72(1):77-86.

124. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. Rev Mal Respir. 2016;33(8):658-65.

125. Public Health - Union Register of medicinal products. [Internet]. European Commission. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a)

126. KALYDECO EPAR Product Information [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_fr.pdf)

127. EU/3/17/1828: Orphan designation for the treatment of cystic fibrosis [Internet].

- European Medicines Agency. 2018 [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-17-1828>
128. EU/3/08/556 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-08-556>
129. Arrêté du 24 décembre 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Légifrance. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044901786>
130. Commission de la Transparence - Avis du 30 juin 2021 - KALYDECO 25 mg, 50 mg, 75 mg granulés en sachet [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19126\\_KALYDECO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19126.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19126_KALYDECO_PIC_EI_AvisDef_CT19126.pdf)
131. Commission de la Transparence - Avis du 07 novembre 2012 - KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472\\_KALYDECO\\_Ins\\_avis%202\\_CT12474.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472_KALYDECO_Ins_avis%202_CT12474.pdf)
132. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674-80.
133. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*. 2012;67(1):12-8.
134. ORKAMBI EPAR medicine overview [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_en.pdf)
135. Commission de la Transparence - Avis du 22 juin 2016 - ORKAMBI 200 mg/125 mg comprimé pelliculé [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14927\\_ORKAMBI\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14927.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14927_ORKAMBI_PIC_INS_Avis3_CT14927.pdf)
136. Avis d'efficience d'ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) - VERTEX PHARMACEUTICALS - 10 mai 2016 [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/orkambi\\_10052016\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/orkambi_10052016_avis_efficience.pdf)
137. Commission de la Transparence - Avis du 30 juin 2021 - KALYDECO/SYMKEVI [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19158\\_KALYDECO\\_SYMKEVI\\_PIC\\_INS\\_EI\\_AvisDef\\_CT19159\\_19157\\_19156\\_19158.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19158_KALYDECO_SYMKEVI_PIC_INS_EI_AvisDef_CT19159_19157_19156_19158.pdf)

f

138. Commission de la Transparence - Avis du 13 mai 2020 - KALYDECO/SYMKEVI [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-)

18280\_SYMKEVI\_KALYDECO\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18280&18279.pdf

139. TRIKAFTA, comprimé (co-packing de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg et ivacaftor 75 mg, comprimé et ivacaftor 150 mg comprimé) [Internet]. ANSM. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-)

nominatives/TRIKAFTA-comprime-co-packing-de-elexacaftor-100-mg-tezacaftor-50-mg-et-ivacaftor-75-mg-comprime-et-ivacaftor-150-mg-comprime

140. Mucoviscidose : accès précoce accordé à l'association Kaftrio®/Kalydeco® [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3326926/fr/mucoviscidose-acces-precoce-accorde-a-l-association-)

kaftrio/kalydeco

141. Communiqué de presse du 27 novembre 2020 - Kaftrio®, une avancée sans précédent dans le traitement de la mucoviscidose [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/communique\\_de\\_presse\\_kaftrio\\_vf.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/communique_de_presse_kaftrio_vf.pdf)

142. Arrêté du 14 décembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Légifrance. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046761178>

143. Décision n° 2022.0178/DP/SEM du 28 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KAFTRIO [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kaftrio_decision_et_avisct.pdf)

144. Commission de la Transparence - Avis du 11 mai 2022 - KAFTRIO KALYDECO [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-)

19739\_KAFTRIO\_KALYDECO\_PIC\_EXT\_INS\_Avisdef\_CT19737\_CT19738\_CT19739.pdf

f

145. Communiqué de presse – Kaftrio®, médicament innovant dans le traitement de la mucoviscidose, devient accessible pour les enfants âgés de 6 à 11 ans ! [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur:

[https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/20221213\\_cp\\_kaftrio611.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/20221213_cp_kaftrio611.pdf)

146. A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age - Report No. : NCT04537793. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 juill [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04537793>



## 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, 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 les 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.



Thèse - Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie
<b>TITRE : « De la découverte des maladies rares au traitement des malades : exemple concret de la mucoviscidose »</b>
<p>RÉSUMÉ : 7000 maladies rares ont été recensées à ce jour dont 80 % sont d'origine génétique. Les maladies rares sont souvent graves, chroniques, évolutives, invalidantes, et peuvent engager le pronostic vital. Leur prévalence en Europe est estimée à moins de 5 personnes sur 10 000, ce qui représente plus de 3 millions de personnes en France et 25 millions d'Européens. La prise de conscience de l'importance des maladies rares a été progressive et ce, grâce à la mise en place de Plans nationaux et du Plan France Médecine Génomique 2025. Elles n'ont suscité que peu d'intérêt pendant des années, engendrant ainsi des problématiques d'errance diagnostique, d'impasse diagnostique et de manque de traitements adaptés aux maladies rares. Au fil des années, le terme de « médicament orphelin » est apparu, des réglementations spécifiques et des mesures incitatives ont vu le jour ; le tout visant à accroître le développement de ces médicaments par les laboratoires pharmaceutiques.</p> <p>La mucoviscidose est la maladie rare génétique héréditaire la plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle est liée à une altération de la protéine CFTR. Traitée pendant des années uniquement par des traitements symptomatiques lourds et contraignants, quatre traitements ciblant la cause de la maladie, soit l'altération de la protéine CFTR, ont vu le jour ces deux dernières décennies : KALYDECO<sup>®</sup>, ORKAMBI<sup>®</sup>, SYMKEVI<sup>®</sup> et KAFTRIO<sup>®</sup>. L'association KAFTRIO<sup>®</sup> / KALYDECO<sup>®</sup>, est considérée comme une révolution thérapeutique et sa prise en charge est désormais étendue aux patients âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation p.(Phe508del) du gène <i>CFTR</i>.</p>
DISCIPLINE : Sciences Pharmaceutiques
MOTS-CLES : maladies rares, Plans Nationaux, Plan France Médecine Génomique 2025, médicaments orphelins, désignation orpheline, mesures incitatives, mucoviscidose, gène <i>CFTR</i> , mutations, KALYDECO <sup>®</sup> , ORKAMBI <sup>®</sup> , SYMKEVI <sup>®</sup> et KAFTRIO <sup>®</sup>
Université d'Aix-Marseille, UFR des Sciences Pharmaceutiques 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille