

ACCÉLÉRER L'INNOVATION DANS LES MALADIES RARES

Présentation des recommandations
du groupe d'expertise Maladies Rares
de France Biotech

france
biotech

biotech | medtech | e-santé | IA
LES ENTREPRENEURS DE LA HEALTHTECH

ÉDITO

Par Les co-coordinatrices du groupe d'expertise Maladies Rares de France Biotech

Hélène Chautard,
Directrice
Innovation,
Institut Imagine



Laure Jamot,
CEO,
HuntX Pharma



Nolwenn Le Rhun,
DG,
Orphanan



Les maladies rares représentent un défi majeur pour les systèmes de santé à l'échelle mondiale, touchant près de 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. Leur prise en charge est caractérisée par des besoins médicaux non satisfaits, des parcours de soins complexes et des coûts financiers élevés, tant pour les systèmes de santé que pour les familles concernées. Le développement de thérapies pour ces pathologies rares repose sur des modèles économiques spécifiques, en raison de la taille réduite des populations cibles, des difficultés de diagnostic précoce, et des défis méthodologiques liés aux essais cliniques.

La France dispose d'une position historiquement forte dans la recherche et le développement des médicaments orphelins, grâce à un tissu de sociétés biopharmaceutiques dynamiques et des infrastructures de recherche académique de pointe. Bien que 84 % des médicaments commercialisés pour les maladies rares en France soient issus de la recherche française, le leadership scientifique est fragilisé : la France, avec 219 médicaments orphelins en développement en 2023, est désormais dépassée par la Suisse (366) et le Royaume-Uni (339).

Ce livre blanc, élaboré par le groupe d'expertise Maladies Rares de France Biotech, dresse un état des lieux précis des forces et des fragilités de l'écosystème français. Les défis majeurs identifiés reposent sur la difficulté à valoriser les projets de recherche jusqu'à leur mise sur le marché, une dépendance significative aux fonds étrangers pour la phase de développement des médicaments, ainsi que des obstacles réglementaires et économiques entravant l'accès au marché des médicaments orphelins. Ces obstacles freinent non seulement l'innovation mais compromettent également l'accès des patients à des thérapies qui pourraient changer leur vie.

Le groupe d'expertise propose des recommandations concrètes pour renforcer le continuum de financement, adapter le cadre réglementaire, améliorer l'évaluation des médicaments orphelins dans leurs phases cliniques, accélérer la mise sur le marché et mieux intégrer les patients dans leurs parcours. L'optimisation de l'accès au marché passe par une adaptation des règles de fixation des prix, la promotion de contrats à la performance pour les thérapies innovantes, ainsi que l'encouragement à l'utilisation de nouvelles sources de données, telles que les données en vie réelle et l'intelligence artificielle, afin d'améliorer l'évaluation des traitements. La valorisation de la qualité des données collectées et l'harmonisation des procédures à l'échelle européenne sont également des leviers essentiels pour faciliter l'accès aux médicaments orphelins.

L'ambition est claire : mobiliser l'ensemble des acteurs publics et privés pour maintenir la position de la France en tant que leader incontesté dans le domaine des maladies rares, en plaçant l'innovation et les patients au cœur des priorités nationales et européennes.

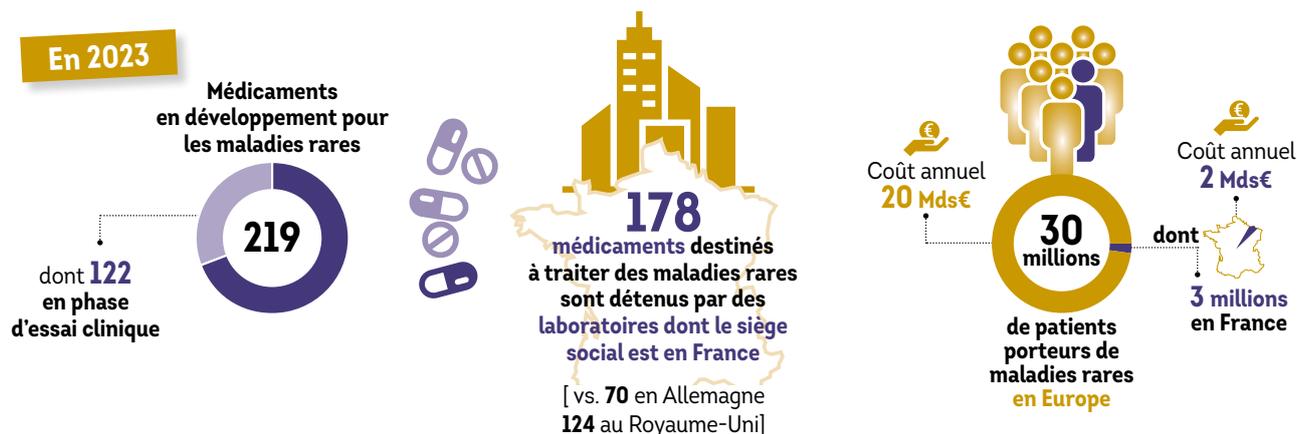
La France a les atouts pour rester un acteur mondial de premier plan dans ce domaine, à condition de mettre en œuvre des politiques ambitieuses et coordonnées, d'adapter ses mécanismes de financement et de soutenir l'ensemble des parties prenantes de son écosystème maladies rares structuré et dynamique, au service des patients.

SOMMAIRE

3	1. INTRODUCTION	16	3. ENJEUX D'ÉVALUATION ET D'ACCÈS AU MARCHÉ
4	2. ENJEUX DE FINANCEMENTS LIÉS AUX SPÉCIFICITÉS DES MALADIES RARES		3.1 / Synthèse des recommandations pour favoriser l'accès au marché
5	2.1 / Mieux appréhender les spécificités des projets Maladies Rares	17	3.2 / Recommandation n°1 • Définir un comparateur économiquement pertinent pour les médicaments orphelins lorsqu'aucun comparateur cliniquement pertinent n'existe
	2.1.1 / Typologie de produits		3.2.1 / Contexte
	2.1.2 / Typologie de protection intellectuelle et industrielle	18	3.2.2 / Propositions
	2.1.2.1 / Brevet	19	3.3 / Recommandation n°2 • Favoriser l'utilisation de nouveaux types de données à des fins d'évaluation par la HAS pour les médicaments orphelins et les maladies rares
6	2.1.2.2 / Statut du médicament orphelin		3.3.1 / Contexte
	2.1.3 / Typologie de modèle économique		3.3.2 / Acculturation
	2.1.3.1 / Coût du développement vs. taille du marché		3.3.3 / Soutenir de nouvelles façons de travailler
	2.1.3.2 / Potentiel commercial		3.3.4 / Expérimentation possible
7	2.1.3.3 / Faible générique : une spécificité des maladies rares	20	3.4 / Recommandation n°3 • Incentiver la qualité des données de vie réelle collectées, et non seulement la quantité de données
8	2.2 / Besoins et sources de financement des entreprises dans les projets maladies rares		3.4.1 / Contexte
	2.2.1 / Les besoins		3.4.2 / Recommandation
9	2.2.2 / Les différents acteurs du financement	21	3.5 / Recommandation n°4 • Élargir Le cadre de prescription compassionnel (CPC) à tous les États membres de l'Union Européenne
	2.2.2.1 / Les fondations		3.5.1 / Contexte
	2.2.2.2 / Le financement par le capital-risque		3.5.2 / Recommandations
	2.2.2.2.1 / Les stratégies d'investissement des Ventures Capitalist dans les maladies rares	22	3.6 / Recommandation n°5 • Généraliser les autorisations temporaires pour accès précoces aux médicaments orphelins
10	2.2.2.2.2 / Perspective de sortie des Ventures Capitalist		3.6.1 / Contexte
	2.2.2.3 / Mid-size pharmas/big pharmas		3.6.2 / Recommandations
11	2.2.2.4 / Le PRV (Priority Review Voucher) comme levier d'augmentation de la valorisation d'une biotech	23	3.7 / Recommandation n°6 • Généraliser les demandes pré-AMM pour les médicaments orphelins
12	2.3 / Rôle de l'État		3.7.1 / Contexte
	2.3.1 / Constats		3.7.2 / Recommandations
	2.3.2 / Enjeux	24	3.8 / Recommandation n°7 • Réduire l'errance diagnostique en France
13	2.4 / FOCUS		3.8.1 / Contexte
	Le cas particulier de l'ultra rare		3.8.2 / Recommandations
	2.5 / Partenariats public-privés comme levier de l'émergence des projets industriels sur les maladies rares	25	3.9 / Recommandation n°8 • Créer un Institut Maladies Rares
	2.5.1 / Constats	26	4. CONCLUSION
14	2.5.2 / Enjeux	27	LES CONTRIBUTEURS
15	2.6 / Avantages /inconvénients à investir dans les projets maladies rares		



1. INTRODUCTION



Les entreprises pharmaceutiques spécialisées dans les maladies rares rencontrent de nombreux défis, notamment dans le financement de leurs projets et l'accès au marché des solutions thérapeutiques. Dans un contexte macroéconomique difficile pour les entreprises pharmaceutiques, s'ajoutent également les spécificités liées au développement des médicaments dans les maladies rares, autant de facteurs qui complexifient fortement le continuum de financement pour les programmes thérapeutiques concernés.

Pourtant, la France est mondialement reconnue pour l'émergence de programmes thérapeutiques visant les maladies rares. En 2023, selon le panorama réalisé par France Biotech :

- 178 médicaments destinés à traiter des maladies rares étaient détenus par des laboratoires dont le siège social est en France (ils ne sont que 70 en Allemagne et 124 au UK).
- Les sociétés biopharmaceutiques françaises avaient, fin 2023, 219 médicaments en cours de développement pour des maladies rares, dont 122 en phase d'essai clinique.
- Une grande majorité des médicaments en cours de développement pour les maladies rares étaient le fruit de recherches menées en France.
- 84 % des médicaments commercialisés en France destinés aux maladies rares ont été découverts par une entreprise française (contre 72 à 78 % dans les autres pays de l'UE).

La France possède donc de puissantes ressources en matière de recherche académique et de R&D au niveau local, portées par une chaîne de valeur très structurée dans ce domaine.

On constate pourtant des difficultés à valoriser ces projets jusqu'à leur mise sur le marché. Malgré un soutien financier de l'Etat à la recherche académique préclinique et clinique française (qui a permis à la France d'être leader dans le domaine des maladies rares), **ce leadership français est actuellement en déclin avec 366 programmes maladies rares menés en Suisse et 339 au Royaume-Uni contre les 219 en France pour l'année 2023**. Si quelques beaux succès français existent comme le rachat par AstraZeneca d'Amolyt

Pharma ou le développement d'Orphanal, ces exemples de succès restent encore trop peu nombreux.

L'ampleur des dépenses associées à ces projets nécessite la mise en place d'une politique claire de développement de la filière maladies rares. En effet, le coût annuel de la prise en charge et de la perte de productivité des 30 millions de patients européens atteints de maladies rares représente 20 milliards d'euros (Soraya Bekkali, Alexion) et on peut estimer qu'il s'élève à 2 milliards par an pour la France et ses 3 millions de patients.

En parallèle des difficultés de financement, l'accès au marché des médicaments en France, et en particulier des traitements destinés aux maladies rares, se heurte à de nombreux obstacles.

En raison du faible nombre de patients atteints de ces pathologies, le recrutement pour les essais cliniques est souvent complexe et limité, rendant difficile la collecte de données suffisantes pour démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

Ce manque de données complique également les négociations tarifaires avec les autorités de santé, qui peinent à évaluer la juste valeur de ces traitements. Des obstacles qui peuvent conduire à la non-commercialisation de certains médicaments orphelins en France, ou pire, au retard de leur développement et de leur accès au marché en raison de la complexité des phases cliniques.

Dans ce contexte, France Biotech a pris l'initiative de réunir un groupe d'experts, composé d'industriels et de représentants institutionnels, afin d'identifier les principales problématiques et proposer des recommandations concrètes pour :

- Assurer le continuum de financement durant toutes les phases de développement des projets maladies rares
- Améliorer l'accès au marché de ces médicaments et les mettre le plus rapidement possible à la disposition des patients souvent en attente de traitements.

2. ENJEUX DE FINANCEMENTS LIÉS AUX SPÉCIFICITÉS DES MALADIES RARES



Synthèse des recommandations et actions pour favoriser le continuum de financement durant toutes les phases de développement des projets maladies rares

1. RENFORCER LE CONTINUUM DE FINANCEMENT

- Créer un fonds maladies rares auquel Bpifrance participerait pour consolider le financement à toutes les étapes du cycle de développement.
- Ouvrir la discussion pour la mise en place d'incitations fiscales pour les investisseurs (VCs) et les Business Angels et Family Offices
- Faire perdurer et renforcer les incitations fiscales existantes : JEIR (Jeune Entreprise Innovante de Rupture) et JEII (Jeune Entreprise Innovante à Impact) en incluant les projets maladies rare dans la définition des entreprises à impact.
- Clarifier et suivre la part de l'initiative TIBI dans les maladies rares afin de faciliter le fléchage des investissements dans ces pathologies.
- Nous proposons que cette continuité du financement s'accompagne des actions suivantes :
 - Favoriser les rencontres entre porteurs de projets maladies rares, d'une part et les financeurs et investisseurs d'autre part
 - Acculturer les VCs et LPs aux spécificités des projets maladies rares
 - Renforcer la connaissance des porteurs de projets maladies rares sur les dynamiques de financement et les opportunités existantes

2. OPTIMISER LES RÈGLES DE FIXATION DU PRIX ET LA COMPÉTITIVITÉ ÉCONOMIQUE

- Élaborer un cadre clair pour les MTI via des contrats à la performance. L'article 54 de la LFSS pour 2023 a instauré un cadre spécifique pour ces contrats. A date, les décrets d'application ne sont pas publiés, seul un avenant de l'Accord Cadre LEEM - CEPS a été mis en place. Le cadre opérationnel permettant l'application de ces contrats reste incomplet.

- Adapter les règles de fixation du prix en tenant compte des spécificités des médicaments orphelins, et les rendre suffisamment incitatives pour permettre aux industriels de se positionner sur ce type de produits. La seconde partie du document revient sur plusieurs mesures visant à favoriser l'accès au marché des produits maladies rares.

3. DÉVELOPPER DES INITIATIVES STRATÉGIQUES DANS UN CONTEXTE MONDIALISÉ

- Répliquer des modèles similaires au PRV pour attirer les investisseurs et valoriser les projets européens. Ce programme américain récompense les entreprises qui développent des traitements dans le secteur des maladies rares pédiatriques. Il permet de recevoir dans un second temps un PRV qui pourra être utilisé soit par l'entreprise pour accélérer le développement d'un autre produit, soit revendu à une autre entreprise. Un PRV peut se revendre pour environ 100 millions de dollars
- Inclure les investissements dans les maladies rares dans la catégorie SFDR 9 pour répondre aux exigences croissantes des investisseurs en matière de durabilité. La volonté de mieux flécher les capitaux vers des investissements à visées responsables et durables a conduit l'Union Européenne à adopter une régulation Sustainable Finance Disclosure Regulation (SFDR). Cette réglementation initialement pensée pour faciliter l'investissement décarboné a montré l'intérêt des investisseurs financiers à avoir plus d'information sur l'utilisation de leurs fonds. Bien que le secteur de la biotech ne nécessite pas d'incitation spécifique, nous pourrions recommander que les investissements qui visent les maladies rares (qu'ils soient thérapeutiques, diagnostiques ou autres) entrent dans la classification SFDR 9, très recherchée par les gestionnaires de fonds pour répondre aux exigences croissantes de leurs clients et LPs quant à la durabilité de leurs investissements

- Renforcer les financements européens pour les essais cliniques, en s'inspirant des programmes de soutien de la FDA américaine
- Inciter à l'union de marché de capitaux européens pour accroître les investissements européens dans les start-ups.

4. ACCROITRE LE DÉPISTAGE NÉONATAL

- Étendre et systématiser les programmes de dépistage pré et néonatal en intégrant cette mesure comme priorité dans le PNMR 4, avec des budgets alloués, pour aider à rattraper le retard par rapport à d'autres pays européens : **13 pathologies dépistées en France** contre 48 en Italie, 29 en Pologne et en Autriche (38 aux USA : <https://www.hrsa.gov/adv>

sory-committees/heritable-disorders/rusp)

5. FAVORISER LES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ

- Créer des espaces d'échange entre chercheurs publics et acteurs privés pour favoriser une meilleure compréhension mutuelle des enjeux. Promouvoir une culture de l'innovation et de l'entrepreneuriat dans la formation des chercheurs pour renforcer les liens avec l'industrie.
- Valoriser la complémentarité des acteurs publics et privés dans la chaîne de valeur du médicament, en reconnaissant explicitement leurs rôles respectifs, de la recherche fondamentale à la commercialisation.

Ces recommandations s'appuient sur le travail d'analyse et de cartographies des spécificités liées aux projets maladies rares présentées dans la suite du document.

2.1 Mieux appréhender les spécificités des projets Maladies Rares

Le chapitre suivant a vocation à décrire les différentes typologies de projets maladies rares existants et détaille leurs spécificités que ce soit en matière de propriété intellectuelle (brevet), de statut réglementaire. Ces particularités impactent directement le modèle économique de ces produits et les enjeux de financement associés.

2.1.1 / TYPOLOGIE DE PRODUITS

De façon générale, dans l'industrie pharmaceutique, on distingue :

- Les biomédicaments (thérapies géniques ou cellulaires, anticorps, peptides)
- Les petites molécules chimiques

Ces produits peuvent être :

- Originaux, c'est-à-dire développés spécifiquement pour traiter une maladie rare ; dans ce cas, ils peuvent faire l'objet d'un brevet de composition ou d'indication. Pour les petites molécules on parle dans ce cas de Nouvelles Entités Chimiques (NCE) (ou New Chemical Entities).
- Repositionnés (ou repurposing), c'est-à-dire des molécules déjà autorisées mais qui pourraient être utilisées dans une autre indication que celle(s) pour la(les)quelle(s) elles ont été conçues. Il peut s'agir de molécules :
 - Sous brevet ou libre de droit (génériques ou non),
 - Sur le marché, retirées du marché, ou en déve-

loppement ou abandonnées au cours de leur développement, avant ou après avoir été testées chez l'humain.

2.1.2 / TYPOLOGIE DE PROTECTION INTELLECTUELLE ET INDUSTRIELLE

2.1.2.1 / Brevet

Différents types de brevets sont possibles :

- Brevet de composition qui protège le principe actif et son application
- Brevet d'indication qui protège une nouvelle utilisation d'une molécule qui n'est plus ou pas protégée pour cette utilisation (brevet considéré comme moins robuste que le précédent)
- Brevet de formulation qui protège une formulation innovante (ex : libération prolongée, formulation pédiatrique, autre mode d'administration, etc.)

Tout brevet délivré en Europe a une durée de validité de 20 ans à partir de la date de dépôt.

Dans le cas du repositionnement, les droits de la propriété intellectuelle détenus par un tiers peuvent être un obstacle pour l'exploitation de la molécule.

L'absence de protection par brevet de composition

rend souvent et à tort le projet non compétitif pour les financeurs puisque d'autres protections sont possibles dans le cas des maladies rares.

2.1.2.2 / Statut du médicament orphelin

Dans le cadre du développement d'un traitement pour une maladie rare et sans traitement (orpheline), il est possible d'obtenir auprès de l'autorité réglementaire européenne (EMA) le statut de médicament orphelin.

Ce statut apporte différents avantages :

- Un accompagnement privilégié dans le développement du médicament
- **Un processus de développement plus rapide que pour d'autres médicaments (fast-track)**
- La possibilité d'avoir une seule demande d'accès au marché centralisé européen
- Une réduction des coûts réglementaires et en principe de la durée d'évaluation du dossier dans le cadre d'une demande d'accès au marché
- **Une exclusivité de marché d'une durée de 10 (+2) ans en Europe, (susceptible d'être réduite lors de la révision en cours de la réglementation pharmaceutique européenne).**

Ces avantages se retrouvent dans les principaux marchés (Etats-Unis, Japon, Australie). Cette protection est **indépendante de la protection par brevet** et est un mécanisme incitatif déterminant pour favoriser le développement de traitements dans les maladies rares.

Le statut de médicament orphelin peut être demandé dès que des données in vivo (issues d'animaux ou d'humains) sont disponibles et doit être confirmé

lors du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.1.3 / TYPOLOGIE DE MODÈLE ÉCONOMIQUE

2.1.3.1 / Coût du développement vs. taille du marché

Comme tout nouveau médicament, un traitement pour une maladie rare doit démontrer sa sécurité et son efficacité chez les patients.

Comme indiqué en Section 3.1, les coûts peuvent être très élevés avec un risque d'échec important. Comme pour tout autre médicament, l'objectif est d'amortir par la suite ces coûts de développement par les bénéfices obtenus après mise sur le marché. Or le marché dans le cadre des maladies rares est plus petit du fait du plus faible nombre de patients.

2.1.3.2 / Potentiel commercial

L'approche généraliste, basée sur la propriété intellectuelle (IP) n'est pas adaptée aux maladies rares : Pour ces développements on préfère **une classification spécifique basée sur le modèle économique** qui distingue les projets ayant un potentiel de commercialisation (*potentially commercial*) et pouvant à terme générer des revenus, des projets très probablement non commerciaux (*most-likely non-commercial*) avec de très faibles chances de générer des profits sur le marché.

Le tableau ci-dessous résume les différents paramètres à prendre en compte pour évaluer le potentiel commercial selon différents critères :

POTENTIEL COMMERCIAL 

PRODUITS	REPOSITIONNÉ NON REFORMULÉ ET GÉNÉTIQUE	REPOSITIONNÉ, commercialisé et reformulé	NOUVEAU SANS IP FORTE ou repositionné et commercialisé	NOUVEAU PRINCIPE ACTIF
Protection	Aucune			Forte
Marché	Maladie Ultra-rare			Maladie rare > 100 000 patients
Concurrence	Multi concurrents			Pas de concurrents
Coût de développement	Très élevé (nouveau produit chez l'homme ; Thérapie innovante)	Elevés (Biologiques)	Moyen (repositionnement avec changements de doses ou de formulation)	« Faible » (repositionnement)
Données Médicales disponibles	Aucune données			Données disponibles : 2pidémiologie, Diagnostique, Prise en charge,...
Cadre réglementaire	Aucun cadre : nouvelle voie réglementaire			Guidelines, critères d'évaluation clinique

Quel que soit le modèle envisagé, le défi principal demeure le continuum de financement du développement du médicament de la recherche fondamentale jusqu'à la commercialisation. Classiquement, ce continuum est assuré par diverses typologies de financeurs selon le stade de développement : les sociétés de capital-risque (*Venture Capital*) ont une capacité et une puissance financière suffisante pour assurer les phases de développement coûteuses permettant d'atteindre les résultats d'efficacité (essais cliniques de phase II ou III).

Certaines typologies de molécules ou méthodologies de développement soulèvent des craintes ou des préoccupations et rendent leur financement encore plus compliqué, voire impossible comme pour les maladies dites ultra-rares (moins de 5 000 patients en Europe et aux Etats-Unis). Cette typologie de maladies est plutôt prise en charge par des organismes publics et des fonds spécifiques. Elles sont par ailleurs traitées dans la feuille de route élaborée pour le PNMR4 que nos recommandations viennent compléter pour le versant industriel.

2.1.3.3 / Faible généricage : une spécificité des maladies rares

D'après une étude IQVIA⁽²⁾, seuls 12 % des produits orphelins actuellement désignés comme tels sont susceptibles d'avoir une taille de marché commerciale en Europe supérieure à 100 millions d'euros par an. En dessous de ce seuil, les biosimilaires ou les génériques ne sont généralement pas développés. En Europe, 80 % des médicaments orphelins ont eu des ventes inférieures à 100 millions d'euros

en 2019 (la moyenne des ventes est de 8 millions d'euros pour les petites molécules et 61 millions d'euros pour les biomédicaments orphelins).

Aux Etats-Unis, 552 médicaments orphelins étaient sur le marché en 2020 dont 154 (28 %) avec plusieurs indications. Sur les 158 médicaments orphelins éligibles aux génériques et biosimilaires (plus de protection intellectuelle ni d'exclusivité commerciale), 81 ont été génériques, soit 51 % d'après la National Organization for Rare Disorders (NORD)⁽³⁾.

En Europe, 105 médicaments orphelins sur le marché ne sont plus protégés ni par la propriété intellectuelle ni l'exclusivité commerciale. Seuls 45 d'entre eux sont génériques ou ont des biosimilaires, soit moins de 43 %. A titre de comparaison, en moyenne pour les autres médicaments (hors indication orpheline), 80 % des biomédicaments ont des biosimilaires et 50 % des petites molécules ont des génériques, d'après une étude d'IQVIA et de Charles River Associates⁽⁴⁾.

En conclusion, et en l'absence d'alternative thérapeutique, la durée de l'exclusivité commerciale de ces médicaments orphelins doit être protégée au bénéfice des patients (cf. vs. la révision de la directive européenne en cours sur la modulation de la durée de l'exclusivité commerciale).

(2) IQVIA, The Prospects for Biosimilars of Orphan Drugs in Europe, Current Landscape and Challenges Ahead, 21 juillet 2020.

(3) NORD, New Study Investigates the Number of Available Orphan Products, Generics and Biosimilars, 5 mars 2021.

(4) Charles River Associates, Impact of EU orphan designation on generic and biosimilar entry, March 31, 2022

VERBATIM

IMPLICATION DE FINANCEMENT

LAURE JAMOT, CEO, HuntXpharma

“Le continuum de financement est la priorité. Trop d'innovations restent bloquées faute de soutien dans les phases critiques du développement. Il est urgent de mettre en place des outils financiers adaptés pour soutenir la recherche jusqu'à la mise à disposition des traitements.”

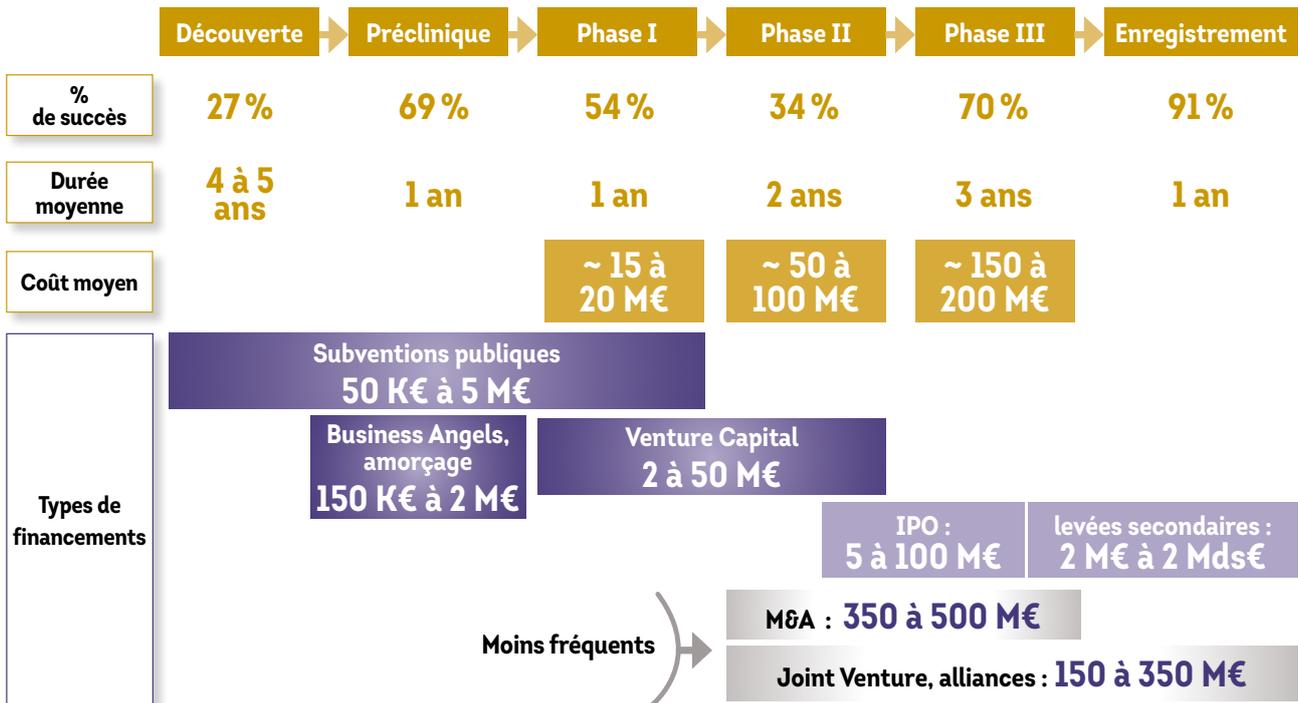
2.2 Besoins et sources de financement des entreprises dans les projets maladies rares

2.2.1 / LES BESOINS

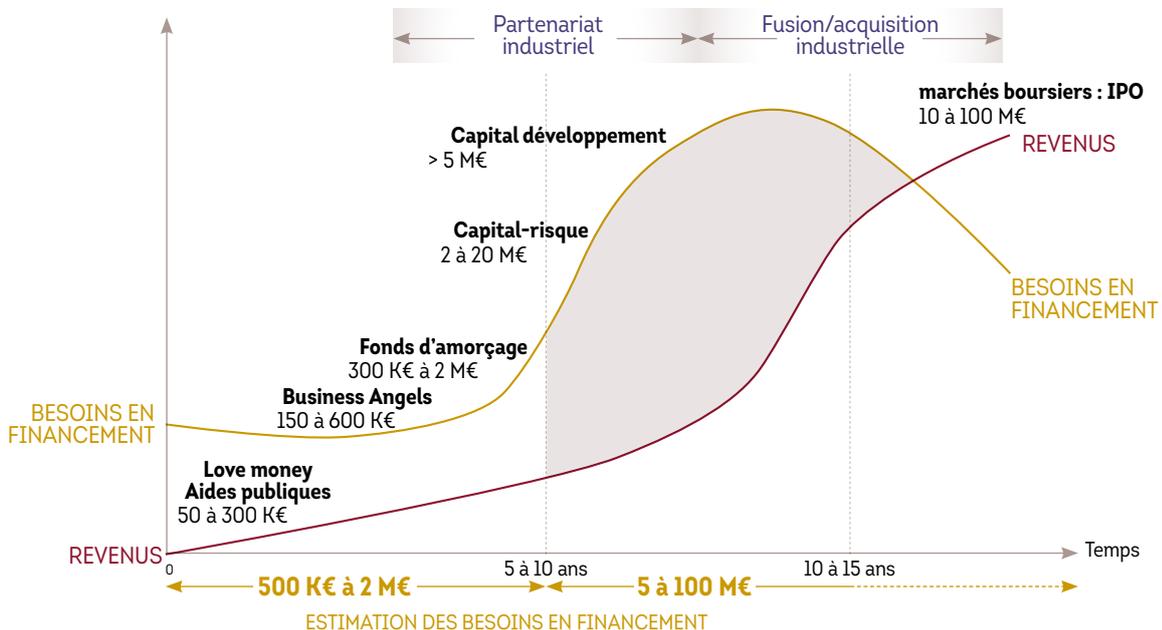
Les deux graphiques ci-dessous rappellent le parcours type de financement des sociétés de biotechnologie et les possibilités d'intervention des différents financeurs aux différentes périodes du

cycle de vie du produit de santé. Les coûts moyens présentés concernent tout type de produit et d'indication. Ils varient sensiblement selon qu'on développe une thérapie génique ou une petite molécule repositionnée.

PARCOURS DE FINANCEMENT DES HEALTHTECH



Source : Euronext, France Biotech, European Investment Bank



Dans le cas des maladies rares, en France, les financements précoces sont bien présents grâce à des fonds publics de type subvention ou prêts (Bpifrance, régions), des fonds d'amorçage (*Seed*), et les *Business Angels*.

Toutefois, nous avons observé un problème structurel dans la continuité du financement **lors de la phase de développement réglementaire et clinique (phase I/phase II) qui nécessite un investissement et d'un apport massif en capital**, et présente un risque encore important. A ce niveau, cet investissement est en principe réalisé par des *Venture Capital*. Le paragraphe suivant décrit la vision et la position des différents financeurs possibles vis-à-vis des projets maladies rares.

2.2.2 / LES DIFFÉRENTS ACTEURS DU FINANCEMENT

Le financement des projets liés aux maladies rares mobilise une multitude d'acteurs, chacun jouant un rôle clé dans le soutien de la recherche, du développement et de l'accès aux innovations thérapeutiques. Parmi lesquels :

- Financements publics : Organismes de recherche, OTT, Bpifrance, Agence Nationale de la Recherche (ANR), Union européenne.
- Investisseurs privés : Business Angels, Family Offices, Venture Capital
- Entreprises du médicament
- Autres acteurs : Fondations, startup studios.

Dans le cadre de cette analyse, nous concentrerons notre attention sur certains de ces acteurs particulièrement structurants pour le développement de projets en lien avec les maladies rares. Cette approche ciblée permettra de mieux comprendre les dynamiques de financement et les leviers spécifiques à activer pour favoriser le progrès dans ce domaine.

2.2.2.1 / Les fondations

Les fondations peuvent jouer un rôle complémentaire dans le développement de projets maladies rares, notamment en tant que sources de financement et/ou partenaires stratégiques. Les fondations interviennent souvent à des étapes précoces de développement early stage (préclinique ou clinique de phase I). Elles permettent à la fois de bénéficier d'apports financiers complémentaires tout en apportant des gages d'excellence scientifique au projet, et favorisent ainsi l'intégration à des réseaux d'experts.

Les États-Unis comptent un grand nombre de fondations actives dans le financement des maladies rares (par exemple, la Fondation pour la dystrophie

musculaire, la Cystic Fibrosis Foundation ou encore Michael J Fox Foundation, Bill & Melinda Gates, etc.). Ces fondations font partie intégrante de l'écosystème de financement outre-Atlantique et bénéficient de donateurs beaucoup plus conséquents qu'en Europe. Malgré ces perspectives de financement plus conséquentes aux États-Unis, ces fondations ont souvent tendance à privilégier des projets bénéficiant d'une forte renommée internationale, ou des projets locaux. Il semble donc plus difficile pour des entreprises françaises de se rapprocher de fondations américaines.

Il existe néanmoins de nombreuses fondations en Europe avec lesquelles les industriels peuvent interagir plus aisément (AFM-Téléthon, fondations spécifiques pour certaines maladies : ARSLA, etc...). Si leur capacité de financement reste plus limitée que leurs homologues américaines, ces fondations offrent des perspectives de financement complémentaire intéressantes pour accompagner les entreprises à des stades précoces de développement. Les montants perceptibles auprès des fondations européennes sont généralement de l'ordre de 100 à 200 000 €, voire plusieurs millions pour certaines fondations américaines.

Une des suites du travail du groupe d'expertise sera de produire un guide de bonnes pratiques à destination des entrepreneurs souhaitant s'adresser à des Fondations incluant les points suivants :

- Dresser une cartographie des fondations existantes par maladies et par aires géographiques;
- Élaboration d'un guide de bonnes pratiques à destination des entrepreneurs pour approcher les fondations;
- Proposer qu'un relais puisse être fait entre ces fondations et les entreprises maladies rares (Business France, réseau d'ambassade, AIS, France Biotech) pour être en contact avec les bonnes personnes.

2.2.2.2 / Le financement par le capital-risque

2.2.2.2.1 / LES STRATÉGIES D'INVESTISSEMENT DES VENTURES CAPITALISTS DANS LES MALADIES RARES

Il existait plusieurs types de projets maladies rares avec chacun des spécificités, à toutes les étapes du développement du médicament, qui ont un impact sur la stratégie de financement associée. Les investisseurs, notamment en capital-risque (VCs), analysent une multitude de critères pour décider ou non d'investir dans ces projets, parmi lesquels :

- La prévalence de la maladie : un faible nombre de patients pour une pathologie donnée laisse entrevoir

des perspectives de marché moins importantes y compris sur les thérapies géniques et reste donc très dépendant du prix obtenu lors de la phase d'accès au remboursement. Des recommandations sur la fixation du prix seront détaillées dans la seconde partie de ce document. Il convient cependant de nuancer cette notion de prévalence initiale car des exemples ont montré que l'arrivée sur le marché d'un nouveau traitement a permis une sensibilisation des professionnels de santé à la pathologie et une augmentation significative de la prévalence par la recherche plus systématisée des pathologies.

- La propriété intellectuelle de la stratégie thérapeutique en développement et les potentielles exclusivités commerciales qui en découlent.
- L'efficacité du produit évaluée selon la valeur médico-économique du médicament - en France, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (et la capacité à le démontrer via la mise en place d'un ou des essais cliniques pertinents), l'ASMR ayant un impact direct sur le prix administré.
- Les grandes tendances conjoncturelles de l'industrie pharmaceutique (à date les médicaments radiopharmaceutiques et de lutte contre l'obésité sont les plus porteurs, par exemple).
- Le montant investi / à investir pour développer le projet.
- La durée nécessaire pour permettre au médicament d'accéder à une phase commerciale.
- La perspective de rentabilité de sortie (à la revente des parts de l'entreprise ou lors de la fixation des prix).

Parmi les différents critères cités, certains peuvent être à l'avantage des projets maladies rares. Le paragraphe ci-dessous propose de revenir point par point sur les différents critères pour identifier les avantages/inconvénients liés aux projets de développement de médicaments dans les maladies rares.

2.2.2.2.2 / PERSPECTIVE DE SORTIE DES VENTURES CAPITALISTS

Les VCs investissent dans des startups avec un objectif de rentabilité à moyen terme, généralement sur un horizon de plusieurs années (5 à 10 ans). Leur enjeu principal est donc leur sortie, c'est-à-dire la manière dont ils récupéreront leurs fonds investis avec une certaine plus-value. Sans sortie, les VCs ne peuvent pas récupérer leur investissement ni rémunérer leurs propres investisseurs (appelés *Limited Partners*, ou LPs), rendant la rentabilité du fonds difficile.

Pour réaliser cette sortie, les VCs espèrent que la startup atteindra une valorisation suffisante pour revendre leurs parts avec une plus-value. Cela peut

se faire par plusieurs moyens :

- Rachat de leurs parts par d'autres investisseurs ou par les fondateurs.
- Acquisition de la startup par une entreprise plus grande.
- Introduction en bourse (IPO), permettant de vendre leurs actions sur le marché.

Pour les entreprises de santé, et a fortiori les biotechs, le modèle de rachat fusion/acquisition reste la stratégie de sortie privilégiée (un panel de 378 entreprises de santé interrogées dans le cadre du panorama 2023 de France Biotech révèle que les entreprises envisagent à 47 % un rachat de leur entreprise par fusion acquisition).

Pour des projets maladies rares, la thèse d'investissement des VCs sera souvent dépendante du potentiel du médicament (en termes de volumes, prix, complexité de développement et de production, propriété intellectuelle) et de l'appétence des entreprises du médicament à envisager un rachat de ces projets. Les entreprises du médicament sont donc des acteurs incontournables du financement des projets maladies rares.

2.2.2.3 / Mid-size pharmas/big pharmas

Les entreprises du médicament, par leur capacité à racheter les innovations, jouent donc un rôle crucial dans le financement des projets maladies rares, portés principalement par des sociétés de biotechnologies.

Les grandes entreprises pharmaceutiques (*big pharma*) sont connues pour privilégier le développement de produits à forte prévalence, qualifiés de blockbusters, en raison de leur potentiel commercial plus élevé. Il existera donc parfois quelques réticences à se positionner sur des projets de développement en maladies rares à destination d'une faible population de patients (peu d'entreprises développent ou achètent des molécules pour des populations de patients inférieures à 5/10 000 patients dans les principaux marchés : USA, Europe, Asie).

Cela a tendance à freiner l'appétence des VCs pour ces projets avec la crainte que leurs perspectives de sortie via rachat par des entreprises du médicament soient compromises. On constate toutefois que certaines entreprises de taille grande ou moyenne peuvent être enclines à investir sur ces types de projets pour diverses raisons :

- Des perspectives de traitement transformatrices (effet first-in line, ou « produit novateur »)
- Diversification de portefeuille avec des produits différenciants spécialisés. Cette approche permet

de limiter les risques et de réduire les investissements promotionnels et de communication (moins de concurrence, populations de patients et de prescripteurs restreintes et mieux identifiées).

→ Valorisation de l'image de marque en positionnant ces entreprises comme des acteurs engagés dans la santé publique en proposant la prise en charge de patients souvent négligés (attire les talents, facilite les partenariats et d'éventuels refinancements et renforce le lien avec les régulateurs et les associations de patients).

VERBATIM

IMPLICATION DES MIDSIZE PHARMA SUR LES PROJETS MALADIES RARES

CATHERINE GEORGE, Présidente d'Ipsen
Innovation & Chair Research and Early Development
Scientific Committee

« Chez Ipsen, nous croyons que l'innovation en santé doit avant tout bénéficier aux patients, aidants et professionnels de santé. En s'impliquant dans les maladies rares, les groupes pharmaceutiques mettent leur expertise au service de populations souvent privées de solutions adaptées.

La France, avec son écosystème dense et ses structures comme les plans nationaux maladies rares, les centres d'excellence et les instituts de recherche, a un potentiel unique pour faire avancer ce domaine.

Cependant, l'accès aux médicaments innovants en maladies rares reste un défi majeur, et nous devons collaborer avec les start-ups de la filière healthtech, les autorités de santé et les patients pour améliorer cet accès. »

2.2.2.4 / Le PRV (Priority Review Voucher) comme levier d'augmentation de la valorisation d'une biotech

Parmi les autres avantages à mentionner pour les entreprises du médicament à investir dans des projets maladies rares, figure également la perspective du *Priority Review Voucher* (PRV) pour les biotechnologies qui se destinent au marché américain.

Le *Priority Review Voucher*, ou « bon de révision prioritaire » représente une ressource de financement complémentaire très prisée dans le secteur biotechnologique, notamment pour les entreprises éligibles qui développent des traitements pour des maladies rares pédiatriques ou infectieuses graves.

Le PRV est un dispositif instauré par la loi américaine en 2007 permettant d'accélérer le processus

de revue d'un dossier par la FDA pour une mise sur le marché aux États-Unis. Son utilité s'étend au-delà du simple bénéfice réglementaire : il constitue un atout stratégique et un instrument de financement complémentaire pour les entreprises innovantes, en particulier celles orientées vers le développement de traitements pour des maladies rares ou des pathologies pédiatriques non couvertes.

En effet, un PRV peut réduire le délai d'examen par la FDA de 10 à 6 mois, offrant un avantage de quatre mois précieux lors de la mise en vente de produits innovants. Cet avantage a un impact commercial significatif : plus de temps sur le marché signifie une période plus longue pour maximiser les ventes, notamment pour les traitements de type *blockbusters* dont les revenus annuels sont élevés. La réduction des délais peut représenter un levier financier de plusieurs centaines de millions de dollars pour un laboratoire.

Lorsqu'une entreprise obtient un PRV, elle peut l'utiliser en propre pour le lancement d'un second produit mais également le céder à une entreprise tierce. Les PRV sont donc devenus des actifs de grande valeur, échangés entre entreprises pharmaceutiques. Plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques (comme Novartis ou Ipsen) effectuent régulièrement des achats de PRV pour leurs propres besoins ou en anticipation de futurs lancements stratégiques aux États-Unis.

Depuis 2012, sur environ 700 médicaments orphelins approuvés, 54 PRV ont été accordés, et parmi ceux-ci, seuls 23 ont été utilisés. Ces bons sont donc rares et très prisés, entraînant un marché dynamique où le prix de vente oscille entre 60 et 160 millions d'euros.

Pour obtenir un PRV, le dossier de demande à la FDA doit porter sur une nouvelle molécule développée pour une maladie rare ou infectieuse répondant aux critères établis, excluant spécifiquement les projets de repositionnement de médicaments (*repurposing*). Ce critère vise à encourager l'innovation pour des maladies avec un faible potentiel de marché initial, mais où l'impact sociétal est élevé.

Les biotechs françaises intéressées par le marché américain peuvent trouver dans le PRV un moyen d'augmenter significativement la valeur de leurs actifs, notamment en intégrant la perspective d'une revente du PRV à une grande entreprise pharmaceutique. Cependant, l'obtention d'un PRV peut être complexe en fonction des pathologies ciblées, car certaines indications sont très compétitives tandis que d'autres le sont moins.



Le PRV ne possède pas de date d'expiration, ce qui en fait un actif illimité dans le temps. Cependant, sa pérennité en tant que dispositif réglementaire reste débattue, principalement du fait des coûts et des ressources qu'il exige de la FDA, qui doit gérer un nombre croissant de demandes avec des moyens limités.

Le PRV constitue donc un élément d'attractivité en perspective de financement complémentaire solide pour les entreprises éligibles, offrant la possibilité d'augmenter la valorisation de leurs produits tout en constituant un atout de négociation avec les grandes entreprises pharmaceutiques. Bien que le dispositif soit attractif, sa pérennité demeure incertaine, et son obtention exige une stratégie soignée, intégrant non seulement les critères d'éli-

gibilité, mais aussi une anticipation rigoureuse des ressources nécessaires pour l'amener à bien sur le marché américain.

En résumé, les maladies rares offrent aux *big pharma* et *midsized pharma* une opportunité de se différencier de leurs concurrents en se positionnant sur des marchés de niche et en diversifiant leur portefeuille avec des solutions innovantes. Pour les VCs, ces entreprises représentent des partenaires de sortie potentielle, ce qui favorise l'écosystème d'investissement dans les maladies rares. Il conviendra à la fois aux VCs et aux entreprises de biotechnologies de bien comprendre les besoins de ces entreprises du médicament pour affiner leur stratégie d'investissement.

2.3 Rôle de l'État

2.3.1 / CONSTATS

Le financement des projets liés aux maladies rares repose sur un écosystème diversifié : investisseurs privés, fonds spécialisés, initiatives publiques et dispositifs incitatifs. Ces nombreux acteurs ne garantissent pas le continuum structuré couvrant toutes les étapes du développement des traitements.

La France occupe une position favorable, notamment dans le financement des phases précoces (financement via des dispositifs nationaux tels que les SATT, Bpifrance, l'ANR..., et des dispositifs européens). Toutefois, bien que la France soit leader en recherche sur les maladies rares, elle dépend largement de fonds étrangers pour la mise sur le marché des médicaments (50 % selon le *Panorama France Biotech 2023*).

2.3.2 / ENJEUX

L'État peut jouer un rôle central en renforçant ce continuum de financement pour maximiser les

opportunités d'investissement et accélérer la mise à disposition des solutions innovantes pour les patients.

Cependant, plusieurs défis persistent :

→ Un manque de soutien structuré dans les dernières étapes du cycle de financement des entreprises.

→ Une sous-utilisation des dispositifs comme l'initiative TIBI (lancée en 2019 et destinée à accroître la capacité de financement du développement des entreprises technologiques en mobilisant l'épargne des investisseurs institutionnels) dans le secteur de la santé par rapport à d'autres secteurs. Ce dispositif a pour but de répondre au manque de financement des dernières étapes du cycle de développement des entreprises innovantes.

→ Des disparités dans l'attractivité économique et réglementaire par rapport à d'autres pays européens.

2.4 FOCUS Le cas particulier de l'ultra rare

Les maladies considérées comme « ultra-rares » présentent un profil épidémiologique qui ne leur permet pas d'envisager un modèle commercial. Il est difficile de citer un seuil de prévalence, mais un consensus semble se dessiner autour d'une prévalence de maladie inférieure à 5 000 patients (en Europe et aux Etats-Unis).

Le financement de tels projets, et l'accès au patient qui en découle, pourrait se faire par une combinaison de mesures d'incitation et de financement publics (financement de la recherche, consortium européen, financement des coûts hospitaliers par les centres cliniques à des fins de recherche, etc...) et par du financement issu d'associations de patients et de fondations. En ce qui concerne le financement public de ce type de mesure, certaines initiatives sont

actuellement envisagées comme la mise en place d'un fonds public qui serait abondé en partie par l'industrie pharmaceutique sur la base d'une taxation complémentaire de leurs revenus et qui aurait vocation à permettre le financement et la commercialisation de projets pour ces indications ultra-rares. Une autre recommandation consisterait à répliquer le schéma du PRV américain à l'échelle européenne, mesure neutre fiscalement.

Les maladies rares sont étroitement liées au développement de la médecine personnalisée ce qui signifie que l'élaboration d'un traitement ne servira qu'à un patient ou un groupe de patients. C'est le cas des développements en édition du génome mais aussi du ciblage de certaines mutations affectant un gène (mutations non-sens, par exemple).

2.5 Partenariats public-privés comme levier de l'émergence des projets industriels sur les maladies rares

2.5.1 / CONSTATS

La France bénéficie d'une excellence reconnue en matière de recherche scientifique, avec des institutions publiques et des chercheurs parmi les plus innovants au monde. Néanmoins, il est parfois difficile de concrétiser cette recherche. Les institutions publiques de recherche et les entreprises privées travaillent encore souvent de manière cloisonnée. Les découvertes académiques ne sont pas toujours bien intégrées dans des programmes de recherche appliquée, ce qui aboutit à des retards importants dans le développement de traitements accessibles pour les patients. Ce manque de synergie se traduit par un faible nombre de nouvelles molécules candidates et une faible attraction des investissements privés pour les maladies ultra-rares.

Le cadre institutionnel actuel, bien qu'amélioré par les PNMR, manque encore de cohérence et de coordination. Les initiatives isolées, tant publiques que privées, peinent à se regrouper pour créer une dynamique véritablement collaborative. Par exemple, la structuration des données scientifiques et cliniques reste un problème majeur. Alors que les chercheurs publics accumulent de vastes volumes de données sur les patients atteints de maladies rares, ces infor-

mations ne sont pas toujours partagées ou utilisées efficacement par l'industrie pour développer de nouvelles thérapies.

De plus, les différences culturelles entre la recherche académique et l'industrie privée continuent de freiner les échanges.

En France, OrphanDev joue déjà un rôle central en tant qu'interface public-privé dans le domaine des maladies rares. Ce modèle de partenariat est reconnu pour sa capacité à intégrer divers acteurs, notamment dans la recherche clinique. Afin de renforcer son impact, il est nécessaire de soutenir et de promouvoir son rôle encore davantage.

Dans son évaluation du PNMR 3 en novembre 2023⁽⁵⁾, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a proposé des solutions intéressantes pour répondre aux défis liés aux maladies ultra-rares, souvent caractérisées par des modèles économiques non viables. Le HCSP suggère notamment de repenser les partenariats public-privé, en créant des fonds spécifiques permettant de partager le risque entre les secteurs public et privé. Ces propositions sont prometteuses et ouvrent la voie à une meilleure intégration des

acteurs publics et privés, essentielle pour le développement de nouveaux traitements dans les maladies ultra-rares.

2.5.2 / ENJEUX

Pour renforcer les partenariats public-privé nous proposons d'élargir la connaissance mutuelle des deux secteurs en accroissant les échanges institutionnalisés via des forums, des conférences ou des plateformes collaboratives dédiées à l'innovation dans le domaine de la santé et en améliorant la connaissance générale des futurs diplômés via la généralisation de modules d'enseignements dédiés à la valorisation de la recherche, au transfert de technologies et à la collaboration avec l'industrie, les chercheurs seraient mieux préparés à naviguer entre le monde académique et celui de l'entreprise, stimulant ainsi des partenariats fructueux.

Par ailleurs, une reconnaissance explicite de la complémentarité entre acteurs publics et privés dans la chaîne de valeur des médicaments est indispensable.

Les parties prenantes doivent se percevoir comme des partenaires essentiels, collaborant à chaque étape, depuis la recherche fondamentale jusqu'à la commercialisation.

Cette vision partagée repose sur une valorisation claire des rôles et un partage de valeur : la recherche publique comme moteur des découvertes initiales, et le secteur privé comme catalyseur pour leur développement et leur mise à disposition auprès des patients. Pour concrétiser cette complémentarité, des incitations spécifiques à collaborer, telles que des financements conjoints, des appels à projets collaboratifs ou des dispositifs fiscaux avantageux, pourraient être instaurées.

Enfin, une communication renforcée autour de l'importance d'une chaîne de valeur unifiée et interconnectée contribuerait à bâtir un écosystème où les acteurs publics et privés travaillent en synergie pour accélérer l'innovation au service de la santé.

(5) Rapport conjoint HCSP/HCERES évaluation du plan national maladies rares 3 volets soins et volet recherche RAPPORT

2.6 Avantages/inconvénients à investir dans les projets maladies rares

THÈMES	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<p>Rentabilité économique et intérêt pour les investisseurs</p> <p><small>(6) Jayasundara et al. (2019). Estimating the clinical cost of medicine development for orphan versus non orphan medicines. (7) Biotechnology Industry Organization : « New clinical development success rates 2011-2020 report ».</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Les projets dans les maladies rares, notamment ceux concernant le repositionnement de molécules, sont généralement moins coûteux en dépenses (jusqu'à deux fois moins coûteux que les projets classiques dans le domaine de la santé ⁽⁶⁾). ● Les projets maladies rares ont des probabilités de succès cliniques plus importantes que d'autres secteurs ⁽⁷⁾. ● Le coût du capital et de la propriété intellectuelle peuvent être particulièrement attractifs du fait d'un recours avantageux à du financement non-dilutifs pouvant provenir d'association, de financement publics, etc... ● Perspective de l'obtention d'un PRV permettant d'augmenter la valorisation des actifs de la biotech (détaillé ci-dessus). ● Les projets maladies rares peuvent s'apparenter à un projet à impact sociétal fort (de plus en plus prisés par les investisseurs). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Difficulté à susciter l'intérêt des entreprises du médicament pour les produits ciblant des maladies avec une faible prévalence de patients (< 10 000 patients US + Europe) en raison de plus fortes incertitudes sur le modèle économique, (avec donc moins de perspective de financement et/ou de rachat par les laboratoires). ● Les spécificités techniques de certains projets maladies rares impliquent une acculturation plus importante de la part des VCs (d'autant plus s'ils disposent de ressources humaines limitées). Les VCs ont tendance à aller vers des sujets connus et plébiscités (IA, obésité, radiothérapeutique).
<p>Propriété intellectuelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Il existe des exclusivités de commercialisation plus avantageuses pour les maladies rares indépendantes du temps de couverture par le brevet. ● Les produits maladies rares sont moins fréquemment génériques. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les brevets d'indication sont considérés comme des brevets faibles sans prise en compte des avantages commerciaux indépendant du brevet.
<p>Développement/essais cliniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Certaines solutions thérapeutiques peuvent s'appliquer à une fraction des patients de plusieurs pathologies lorsque la cible est un type de mutation (mutation non-sens par exemple), avec la possibilité de réaliser des "basket trials" et ainsi optimiser la phase recherche clinique. ● Les projets de repositionnement de molécules permettent parfois de s'affranchir de certaines étapes de développement du produit (PK, PD, test de sécurité etc). Le produit a déjà été administré à l'homme ce qui limite le risque d'effets indésirables et réduit le risque de développement ● 80 % de maladies rares sont génétiques, souvent avec une cible et un mécanisme d'action connus, ce qui peut faciliter le développement d'un produit. Le diagnostic est également facilité (repose souvent sur un test génétique). 	<ul style="list-style-type: none"> ● La rareté des pathologies peut rendre difficile l'identification et le recrutement de patients pour les essais cliniques (implique parfois de mener des essais cliniques multicentriques à l'international ; ● D'autant plus vrai quand une partie des patients est déjà impliquée dans des essais de produits concurrents ; À ceci s'ajoute la difficile reconnaissance par les agences réglementaires et d'évaluation de ces données. ● Évaluation de l'efficacité : en raison du faible nombre de patients, il est parfois difficile de mesurer avec précision l'efficacité des traitements, rendant les projets plus longs et plus coûteux (enjeu autour de la transposabilité des populations des essais cliniques aux populations cibles).
<p>Accès au marché/remboursement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Perspective de fast track qui peut permettre de réduire les délais d'accès au marché. ● Perspectives de prix attractif. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prix final : en fonction du type de projets, les négociations tarifaires avec le payeur peuvent s'avérer complexes, notamment lorsqu'un produit jugé comparable est disponible ● Les difficultés liées à l'obtention d'une AMM et à la fixation du prix peuvent entraîner un désintérêt des entreprises du médicament, ayant pour conséquences de désengager les fonds d'investissement à investir.

3. ENJEUX D'ÉVALUATION ET D'ACCÈS AU MARCHÉ



3.1 Synthèse des recommandations pour favoriser l'accès au marché

Cette partie présente les différentes recommandations issues du groupe d'expertise maladies rares ayant pour objectif de fluidifier ces processus essentiels pour favoriser l'accès au marché et la mise à disposition des traitements pour les patients.

1. DÉFINIR UN COMPAREUR ÉCONOMIQUEMENT PERTINENT POUR LES MÉDICAMENTS ORPHELINS

→ Définir des critères précis et objectifs pour les comparateurs économiquement pertinents, en prenant en compte des éléments tels que le statut de médicament orphelin, l'ASMR, la place dans la stratégie thérapeutique, la population cible, et la durée de traitement.

→ Ces critères doivent permettre de rendre le processus plus transparent, accélérer la négociation des prix, et faciliter l'accès au marché des médicaments orphelins, en améliorant ainsi la prise en charge des patients. Un groupe de travail impliquant l'industrie, le CEPS et les autorités de santé serait nécessaire pour valider et mettre en œuvre ces critères.

2. FAVORISER L'UTILISATION DE NOUVEAUX TYPES DE DONNÉES À DES FINS D'ÉVALUATION PAR LA HAS POUR LES MÉDICAMENTS ORPHELINS ET LES MALADIES RARES

→ Favoriser l'utilisation de nouveaux types de données (IA, données synthétiques, données *in silico*) dans des cas précis de développement de produits maladies rares où il n'est pas toujours possible de mettre en place des essais cliniques randomisés :

- Nombre de patients limités dans le monde
- Absence de comparateur
- Connaissances limitées dans la pathologie, etc...

→ Cela peut permettre de compléter les essais cliniques traditionnels. Il est nécessaire de :

- Identifier les cas concrets où il est difficile de structurer des essais cliniques randomisés, et pour lesquels l'utilisation de données non RCT est nécessaire.
- Promouvoir la reconnaissance de données alternatives comme les registres, les séries de cas, l'histoire

naturelle de la maladie, et les données historiques dans l'évaluation des médicaments orphelins : cases reports, case study, données issues des Entrepôts de Données de Santé (EDS), etc.

- Soutenir le développement de bases de données interopérables et expérimenter l'accès précoce au marché avec une collecte continue de données en vie réelle pour mieux évaluer les traitements avant une mise sur le marché définitive.
- Recourir à la BNDMR pour adapter la collecte de données spécifiques et répondre aux attentes de la HAS.
- Envisager des cas pilotes coconstruits entre HAS et industriels pour tester l'utilisation de telles données à des fins d'évaluation.
- Promouvoir le recours à la BNDMR qui assure une valorisation et une disponibilité pérenne des données de santé.
- Inciter à la création d'EDS pour compléter les données via les dossiers patients.

3. VALORISER LA QUALITÉ DES DONNÉES DE VIE RÉELLE COLLECTÉES, ET NON SEULEMENT LA QUANTITÉ DE DONNÉES

→ Valoriser la qualité des données de vie réelle en recueillant la contribution des associations de patients et des experts dans la définition des données à recueillir dans le cadre des Protocoles d'Utilisation Thérapeutique (PUT), notamment en intégrant des critères de qualité, comme la qualité de vie des patients.

→ Modifier la réglementation pour que les informations collectées soient plus harmonisées et que la rémunération des données soit basée sur leur qualité et leur conformité aux standards de la HAS. La modulation du dédommagement pourrait être ajustée selon la conformité des données, avec un système de « bonus » basé sur la reprise de ces données dans le cadre de l'évaluation par la Commission de la transparence.



4. ÉLARGIR LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (CPC) À TOUS LES ÉTATS MEMBRES DE L'UNION EUROPÉENNE

→ Proposer à l'ANSM d'élargir le CPC au niveau européen. Ce dispositif, inspiré du cadre français, pourrait être mis en place via les réseaux européens de centres de référence (ERN) et coordonné par l'EMA, avec une collecte de données standardisées.

→ Ce « CPC européen » offrirait une prise en charge élargie tout en permettant la centralisation des dossiers d'enregistrement et l'échange de bonnes pratiques entre États membres.

5. GÉNÉRALISER LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES POUR ACCÈS PRÉCOCES AUX MÉDICAMENTS ORPHELINS

→ Étendre les autorisations temporaires de mise sur le marché, déjà applicables aux vaccins, aux médicaments orphelins en cas d'urgence de santé publique.

→ Cela permettrait de faciliter leur accès au marché sans nécessiter de données précliniques ou pharmaceutiques exhaustives, renforçant ainsi l'innovation et l'accès des patients à de nouvelles solutions thérapeutiques dans des domaines non couverts.

6. GÉNÉRALISER LES DEMANDES PRÉ-AMM DES MÉDICAMENTS ORPHELINS

→ Mettre en place des conditions préférentielles du PRIME pour les médicaments orphelins, notamment en modifiant la doctrine de l'EMA sur les critères d'éligibilité au PRIME.

7. RÉDUIRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE EN FRANCE

→ Améliorer les outils de diagnostic, soutenir les initiatives existantes (RDK, acceleRare, AIDY), et promouvoir des technologies comme le séquençage à haut débit (NGS) pour accélérer le diagnostic.

→ Évaluer l'errance diagnostique et son impact économique en France, pour mieux quantifier les coûts directs et indirects en exploitant les données de la BNDMR et d'autres bases de données.

8. CRÉER UN INSTITUT MALADIES RARES

→ Structurer un modèle pérenne et coordonné pour la recherche et la prise en charge des maladies rares, transcendant les cycles politiques successifs en créant une plateforme centralisée pour coordonner les efforts des chercheurs, professionnels de santé et associations de patients, avec une vision claire des objectifs à atteindre. Cela participera à renforcer le leadership de la France à l'échelle mondiale dans le domaine des maladies rares, en favorisant les partenariats internationaux et en attirant les investissements en recherche et innovation.

3.2 RECOMMANDATION N°1

Définir un comparateur économiquement pertinent pour les médicaments orphelins lorsqu'aucun comparateur cliniquement pertinent n'existe

3.2.1 / CONTEXTE

→ La fixation des prix des médicaments en France et plus particulièrement celle des médicaments avec le statut de « médicaments orphelins » fait appel à l'application de paramètres complexes qui trouvent leur définition dans différents textes notamment les textes législatifs et réglementaires mais aussi l'accord-cadre signé entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les représentants des

industries des produits de santé (LEEM), les lettres d'orientation ministérielles et la jurisprudence. L'ensemble de ces textes ne font pas obstacles à la négociation conventionnelle qui doit demeurer prioritaire pour permettre à l'ensemble des acteurs du système de santé français de trouver des accords de prix pour la mise à disposition pérenne des produits de santé et notamment les médicaments orphelins.



→ Divers paramètres sont pris en compte pour la définition du prix d'un médicament notamment le niveau d'ASMR et l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent partageant la même indication comme précisé aux alinéas 2 et 3 de l'article 10 de l'accord-cadre du 5 mars 2021. Ils indiquent que le coût de référence pour l'élaboration des prix est basé sur le comparateur explicitement mentionné dans l'ASMR, ou un comparateur dit « assimilé » partageant une ASMR équivalente pour une indication similaire. Lorsque l'ASMR est délivrée dans le cadre d'une stratégie thérapeutique, ce coût est fixé par référence aux comparateurs pertinents cités par la Commission de la Transparence. Les médicaments utilisés hors AMM dans l'indication ou non utilisés en pratique courante sont exclus, sauf en l'absence d'alternative pertinente.

→ Cependant, dans certaines situations décrites à l'alinéa 4 de l'article 10 de l'accord cadre du 5 mars 2021, il n'est pas possible de retenir un comparateur cliniquement pertinent. Le choix doit alors se porter sur un ou plusieurs comparateurs économiquement pertinents. Dans le cadre d'une négociation, le choix de tels comparateurs économiquement pertinents repose sur un accord entre les parties à partir de règles identifiées dans la doctrine du CEPS (notamment les volumes de ventes, les conditions d'utilisation, la visée thérapeutique mais aussi la taille de la population cible, la durée de traitement). Le rapport d'activité 2023 du CEPS s'attache à préciser les conditions de recours à un comparateur économique, notamment « dans le cas des maladies rares », ce dernier devant présenter « le plus grand nombre de points communs avec le produit à tarifier, notamment concernant l'ASMR, la population cible, la gravité de la pathologie, ou la place dans la stratégie ».

→ La définition d'un comparateur économiquement pertinent est une étape cruciale et parfois longue dans la discussion avec le CEPS et contribue fortement à la définition d'un prix. Dans la mesure où le prix net est, par nature, confidentiel, il est indispensable de fixer des critères précis et objectifs de définition du comparateur économiquement pertinent. Nous proposons ainsi de pouvoir mieux définir les règles de fixation du prix des médicaments orphelins pour lesquels un ou plusieurs comparateurs économiquement pertinents est requis.

3.2.2 PROPOSITIONS

Ainsi, il nous paraît important que le ou les comparateurs économiquement pertinents **répondent aux**

critères mentionnés ci-dessous :

1 > Un statut de médicament orphelin en cours de validité au moment de la négociation du prix du nouveau médicament.

2 > Un niveau d'ASMR au moins équivalent à celui du médicament objet de la négociation de prix.

3 > Une place dans la stratégie thérapeutique (définie dans les avis de la Commission de la Transparence) d'un niveau équivalent à celui du médicament en cours de négociation.

4 > Une première AMM européenne datant de moins de 10 ans ainsi que des preuves formelles de la prescription du comparateur dans l'indication.

5 > Une population-cible définie dans les avis de la Commission de la Transparence équivalente (indications et prescriptions en vie réelle) à celle du nouveau médicament.

6 > Une cohérence sur la durée de traitement, proche de la durée de traitement du nouveau médicament (distinction entre chronique/aiguë).

7 > Un besoin médical important et insuffisamment couvert ou un besoin médical non couvert au sens de la doctrine de la HAS.

8 > Une situation identique vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents (sans comparateur ou CCP non acceptables/éligibles).

9 > Une prise en compte des coûts de prise en charge associés à la voie d'administration.

→ L'identification de comparateurs économiquement pertinents à partir de ces critères **doit permettre d'accélérer le processus d'accès au marché des médicaments** disposant du statut de médicaments orphelins et ainsi répondre aux attentes des patients.

→ Un tel projet nécessite l'adhésion et la validation des autorités compétentes qui sont les garantes de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits de santé. Il conviendrait de **mettre en place un groupe de travail entre les représentants de l'industrie, le Comité Economique des Produits de Santé et les directions centrales** souhaitant participer à ce projet afin de valider la définition de l'ensemble des paramètres mais aussi les modalités de mise en place d'une telle mesure.

→ **Une expérimentation pour s'assurer que la mise en œuvre pratique serait réalisable** (en tant qu'expérimentation Article 51 de la LFSS pour 2018 destinée à tester une nouvelle modalité de prise en charge sur la base de nouveaux critères d'évaluation) pourrait être envisagée.

3.3 RECOMMANDATION N°2

Favoriser l'utilisation de nouveaux types de données à des fins d'évaluation par la HAS pour les médicaments orphelins et les maladies rares

3.3.1 / CONTEXTE

→ Le développement de médicaments pour les maladies rares se heurte à des contraintes spécifiques, notamment dans la génération de données nécessaires à leur mise sur le marché. Ces maladies, par leur nature, impliquent un nombre limité de patients, une absence fréquente de comparateurs, et des connaissances souvent lacunaires sur la pathologie. De plus, les ressources sont généralement peu structurées, car peu de médecins sont experts de la maladie rare en question et les associations de patients – lorsqu'elles existent – ont des moyens limités, notamment concernant la collecte de données.

→ Les autorités de santé, en exigeant pour les médicaments orphelins le même niveau de preuve que pour des traitements plus courants, ignorent ces spécificités. Il est souvent impossible de réaliser des essais cliniques randomisés à large échelle, et les sources de données alternatives (données *in silico*, synthétiques ou issues de registres) ne sont pas suffisamment reconnues en France. À l'étranger, certaines de ces approches innovantes ont été intégrées avec succès, mais elles restent sous-exploitées dans notre système.

3.3.2 / ACCULTURATION

→ Face aux difficultés de structuration d'un essai clinique dans le développement d'un médicament maladies rares, il nous paraît important de faciliter l'acculturation des différents acteurs (autorités de santé, laboratoires, centres de recherche, etc.) à l'utilisation de nouveaux types de données (données en vie réelle, données synthétiques etc.), lorsque cela le nécessite. En collaboration avec des structures comme l'Agence d'Innovation en Santé (AIS), ces nouvelles méthodes de collecte de données pourraient être promues et intégrées dans le processus d'évaluation des médicaments orphelins par les laboratoires pharmaceutiques.

→ Renforcer le dialogue avec les autorités de santé est également primordial pour élargir les types de données reconnues. Les données issues de registres, de cohortes, d'histoire naturelle de maladies, ou

encore les études de cas (*case series et case reports*) devraient être acceptées comme compléments aux essais cliniques traditionnels, lorsqu'il est difficile de fournir d'autres types de données.

→ De même, les données historiques ou de vie réelle devraient pouvoir être valorisées dans le cadre du repositionnement de molécules. Les bras de contrôle devraient pouvoir être complétés par des données artificielles générées via l'IA et publiées à partir de patients réels.

3.3.3 / SOUTENIR DE NOUVELLES FAÇONS DE TRAVAILLER

→ Un soutien au développement de bases de données interopérables est également essentiel. L'EDS BNDMR et les autres EDS pourraient jouer un rôle central, notamment en rassemblant des dossiers patients spécifiques à des maladies rares ou à des filières. Le déploiement du PNMR 4 et la création d'un Institut Maladies Rares dédié sur le modèle de l'INCA sont des priorités stratégiques (cf. Recommandation n° 8 : *Créer un Institut Maladies Rares*).

3.3.4 / EXPÉRIMENTATION POSSIBLE

→ Pour faciliter l'accès au marché des médicaments orphelins, nous proposons de **mettre en place une expérimentation structurée autour d'une collecte continue de données en vie réelle, pilotée par la HAS.**

→ Cela impliquerait **une collaboration entre la/les Filière/s de Santé Maladies Rares (FSMR) concernée/s et le GRIOT en tant que tiers de confiance et la BNDMR** jouerait un rôle central en mettant à disposition le module SDM-T de BaMaRa dans le cadre de ce type de collecte et d'analyse de données, qui sera partagée avec la HAS.

Cette approche serait illustrée par un cas concret pour démontrer sa faisabilité.

→ Cette expérimentation s'appuierait sur **la réforme de l'accès précoce de 2021**, visant à instaurer un continuum dans l'évaluation des médicaments orphelins. La démarche inclurait la collecte continue de données en vie réelle pendant la phase d'accès précoce (AP2), et l'expérimentation inclurait égale-

ment de ce fait un report temporaire de la décision en droit commun pour permettre l'analyse approfondie de ces données. Ce délai, adapté à chaque maladie, ne dépasserait pas trois ans, sous un régime de « sursis à statuer. » Pendant cette période, le CEPS assurerait une régulation continue du prix,

encadrant son évolution et prévenant toute dérive. → Cette expérimentation permettrait de créer un cadre pragmatique et adaptatif pour évaluer les médicaments orphelins, en intégrant des données issues de la pratique réelle tout en assurant une régulation économique stricte.

3.4 RECOMMANDATION N°3

Incentiver la qualité des données de vie réelle collectées, et non seulement la quantité de données

3.4.1 / CONTEXTE

→ Actuellement, les industriels financent la collecte de données pour les PUT sans en maîtriser la qualité. Les paramètres des PUT sont définis par la HAS, et leur financement est fixé par une convention type de dédommagement, sans possibilité d'y déroger. Ce financement est souvent perçu comme un investissement « à fonds perdus », car les données collectées atteignent rarement les niveaux qualitatifs exigés par la HAS lors de l'évaluation en vue de l'accès au marché.

→ Pour pallier cette inefficacité, il serait pertinent que les données des PUT soient définies et enrichies selon les standards attendus par la HAS dans le cadre de l'évaluation en droit commun. Cela instaurerait un véritable continuum entre les dispositifs. La HAS pourrait ainsi élaborer un standard de données de vie réelle reconnu pour l'évaluation en droit commun, ce qui permettrait de mieux valoriser ces données et de les intégrer dans le calcul de la modulation de la rémunération des établissements.

→ Par ailleurs, la convention de dédommagement actuelle module le financement en fonction de l'exhaustivité des données collectées, mais cette modulation reste purement quantitative, basée sur le pourcentage de données manquantes. Elle ne prend pas en compte la valeur intrinsèque des données liées à leur utilisation potentielle. Une réforme de cette convention pourrait permettre de rémunérer les données en fonction de leur utilité réelle dans le processus d'évaluation, encourageant ainsi une collecte plus qualitative et plus alignée sur les besoins de la HAS.

3.4.2 / RECOMMANDATION

→ **Pour mieux structurer les PUT** et améliorer la qualité des données collectées, il serait pertinent d'associer les associations de patients et les experts des maladies rares à la définition des données à recueillir, notamment en ce qui concerne les indica-

teurs de qualité de vie. **Une révision de l'article L. 5121-12 du Code de Santé Publique pourrait formaliser ces évolutions**, en précisant que les PUT doivent être définis **en collaboration avec l'ANSM, les associations de patients agréées, et les experts filières**. Les données collectées devraient inclure des informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation, ainsi que des indicateurs spécifiques comme la qualité de vie des patients.

→ Pour encourager la complétude et la qualité des données, la convention type de dédommagement, en cours de révision, pourrait intégrer des critères plus précis. **Le montant du dédommagement serait modulé non seulement en fonction de l'exhaustivité des données, mais aussi de leur qualité, mesurée selon des standards établis par la HAS**. Ces standards pourraient être validés par une grille d'évaluation quantitative et qualitative ou par des organismes indépendants certifiés, comme la BNDMR.

→ Enfin, **un système de « bonus » pourrait être introduit** : si les données respectent les standards qualitatifs de la HAS et sont valorisées dans l'avis de la Commission de la Transparence, le taux de dédommagement pourrait dépasser 100 %, par exemple atteindre 125 %. À l'inverse, **un barème dégressif serait appliqué en cas de non-conformité des données**, avec des taux de dédommagement adaptés au pourcentage de données conformes. Ce mécanisme incitatif garantirait une meilleure qualité des données, maximisant ainsi leur valeur pour l'évaluation des médicaments orphelins et des traitements innovants.

TAUX DE DONNÉES NON-CONFORMES AUX STANDARDS QUALITÉ DE LA HAS	TAUX DU DÉDOMMAGEMENT VERSÉ
5 - 10 %	100 %
11 - 20 %	90 %
21 - 30 %	80 %
31 - 50 %	50 %
51 % et plus	30 %

3.5 RECOMMANDATION N°4

Élargir le cadre de prescription compassionnel (CPC) à tous les États membres de l'Union Européenne

3.5.1 / CONTEXTE

→ Le CPC est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser la prescription d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché tout en étant pris en charge par l'Assurance Maladie.

→ Le CPC doit répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM. Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

→ L'article L. 5121-12-1 III du Code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM. Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

→ La demande est faite auprès du directeur général de l'ANSM, seule entité responsable de l'octroi du CPC pour l'indication ou les indications considérées. Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré par l'ANSM si les conditions prévues ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

→ Les demandes de CPC peuvent être faites par l'Institut national du cancer, des centres de référence et des centres de compétence au sein de chacune des filières de santé pour la prise en charge des maladies rares, des conseils nationaux professionnels compétents mentionnés à l'article L. 4021-3 du code de la santé publique ou de toute association de patients agréée au titre de l'article L. 1114-1. Le signalement doit être motivé et étayé au regard des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur, des publications scientifiques, et des données cliniques françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité et les risques de cette utilisation.

→ Lorsque l'indication concerne une maladie rare, le signalement des centres de référence et des centres de compétence comprend une première analyse de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation du médicament dans l'indication considérée. Cette analyse tient compte, notamment, des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur, des travaux conduits par ces centres et de toute donnée qu'ils détiennent.

3.5.2 / RECOMMANDATIONS

→ Ainsi aujourd'hui **la France dispose d'un outil assez unique** permettant de traiter des patients en dehors du cadre de l'AMM quelle que soit son origine, nationale ou centralisée et ce avec une prise en charge par la solidarité nationale.

→ Nous proposons de pouvoir **étendre ce dispositif au niveau d'autres États membres** qui le souhaiteraient ou au niveau de l'ensemble des États membres en fonction de la position de l'EMA.

→ Un tel dispositif, en plus de son intérêt évident pour les patients, offrirait la possibilité, dans certains cas, **de constituer un dossier d'enregistrement centralisé en fonction de la qualité et de la quantité des données collectées**. Cette opportunité pourrait accélérer l'accès aux traitements dans plusieurs pays européens tout en garantissant des standards de qualité élevés.

→ Pour concrétiser ce projet, il serait nécessaire de **mettre en place un groupe de travail, soit au niveau de l'EMA, soit parmi les États membres volontaires**. Ce groupe aurait pour mission de valider les modalités précises du dispositif, notamment en ce qui concerne les processus d'autorisation, qu'ils soient nationaux ou européens, ainsi que l'harmonisation des méthodes de collecte de données. Une telle coordination assurerait l'efficacité et la cohérence du dispositif, tout en respectant les particularités des systèmes nationaux.

→ **La Commission européenne** pourrait de son côté encourager la mise en œuvre de ces dispositions au travers de mesures nationales spécifiques. Elle a pour rôle d'inciter à la coopération entre les États membres et de prendre toutes les initiatives utiles pour promouvoir cette coordination. Cela inclut l'établissement d'orientations communes et l'orga-



nisation d'un échange des meilleures pratiques, conformément à l'article 168 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE). Dans le contexte des maladies rares, la Commission pourrait proposer que ce dispositif soit activé au niveau des États membres par les ERN. Ces réseaux garantiraient une mise en œuvre harmonisée selon des modalités similaires à celles définies pour le CPC en France. Ce « CPC européen » reposerait sur un recueil de données validé conjointement par les agences régulation, les ERN et les associations de patients. Ces entités définiraient les paramètres essentiels à collecter, le taux de complétude attendu, ainsi que les calendriers d'analyse des données recueillies. Chaque État membre conserverait la possibilité d'organiser la prise en charge du médicament dans le cadre du CPC européen, selon ses propres règles et modalités nationales. Ce dispositif favoriserait ainsi une approche cohérente tout en respectant les spécificités de chaque pays.

→ **L'EMA**, par l'intermédiaire de son Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP), **pourrait jouer un rôle clé dans la facilitation de la mise en**

œuvre de ces dispositions. En vertu de l'article 83(3) du Règlement (CE) 726/2004, l'EMA est déjà destinataire de l'ensemble des programmes compassionnels mis en œuvre dans les États membres. Elle dispose aussi d'une liste des autorités compétentes nationales qui publient des lignes directrices sur l'utilisation des programmes d'usage compassionnel dans leur juridiction.

→ **Le CHMP pourrait aller plus loin** en adoptant des recommandations spécifiques sur les conditions d'utilisation, les modalités de distribution et les populations cibles. Ces recommandations contribueraient à encourager le déploiement des programmes compassionnels et à simplifier leur instruction au niveau local. Par ailleurs, les **Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, publiées en 2007, pourraient être actualisées** pour refléter les évolutions récentes et mieux répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé. Ces mesures renforceraient la cohérence et l'efficacité de la gestion des programmes compassionnels à l'échelle européenne.

3.6 RECOMMANDATION N°5

Généraliser les autorisations temporaires pour accès précoces aux médicaments orphelins

3.6.1 / CONTEXTE

→ La Commission européenne est actuellement engagée dans une révision de la réglementation pharmaceutique, incluant la création d'une procédure d'autorisation temporaire de mise sur le marché en cas d'urgence pour la santé publique. Cette procédure, introduite pour les vaccins en réponse à la pandémie, permet d'accorder une autorisation temporaire lorsque les avantages de la mise à disposition immédiate d'un médicament l'emportent sur la nécessité de suivre le cadre strict des AMM « classiques ». Cette approche pragmatique s'est avérée efficace pour répondre rapidement à des besoins de santé publique urgents.

→ Toutefois, les médicaments orphelins, qui concernent des maladies rares souvent sans alternatives thérapeutiques, sont actuellement exclus de cette procédure. Leur accès au marché est limité au cadre du droit commun, lequel impose des exigences lourdes en termes de données précliniques et pharmaceutiques. Or, les médicaments orphelins ren-

contrent des difficultés intrinsèques à cette collecte, en raison du faible nombre de patients et des connaissances limitées sur les pathologies concernées. Cette situation freine l'innovation et retarde l'accès des patients à des traitements potentiellement salvateurs.

→ L'inclusion des médicaments orphelins dans cette procédure d'autorisation temporaire offrirait une solution adaptée à leur spécificité. En allégeant certaines exigences réglementaires, notamment la production de données exhaustives, il serait possible de stimuler l'innovation, tout en garantissant un accès rapide aux patients. Cela enverrait également un signal fort en faveur des investissements dans des aires thérapeutiques encore délaissées.

3.6.2 / RECOMMANDATIONS

→ Nous proposons d'**élargir le champ des textes européens**, notamment le Règlement (CE) 726/2004, article 14 bis, et le Règlement (CE) 507/2006, **pour inclure explicitement les médicaments orphelins**



dans la procédure d'autorisation temporaire de mise sur le marché. La modification pourrait introduire une disposition permettant d'accorder une AMM même en l'absence de données précliniques ou pharmaceutiques exhaustives, dans des situations d'urgence pour les patients atteints de maladies rares.

→ Concrètement, cette réforme consisterait à ajouter une mention claire dans les textes :

« Dans les situations d'urgence visées à l'article 2, paragraphe 2 et paragraphe 3, une autorisation de mise sur le marché peut être délivrée pour les médicaments orphelins, même en l'absence de communication de données précliniques ou pharmaceutiques exhaustives. »

→ Cette mesure permettrait à la fois d'accélérer la

mise sur le marché mais aussi d'**inciter les industries à investir davantage** dans des domaines encore non-couverts et des besoins médicaux non adressés grâce à un environnement réglementaire plus favorable. Cela donnerait aussi un effet tangible aux AMM conditionnelles, peu utilisées pour les médicaments orphelins.

→ En pratique, la **Commission européenne** pourrait organiser des consultations avec les parties prenantes, **incluant les agences nationales, les industriels, et les associations de patients**, afin de préciser les conditions d'éligibilité des médicaments orphelins à cette procédure. Une phase pilote pourrait être envisagée, ciblant des domaines thérapeutiques prioritaires pour tester l'efficacité et la faisabilité du dispositif avant son déploiement à plus grande échelle.

3.7 RECOMMANDATION N°6

Généraliser les demandes pré-AMM pour les médicaments orphelins

3.7.1 / CONTEXTE

→ L'accès au PRIME est conditionné à la production de données pour étayer l'affirmation selon laquelle le produit a le potentiel d'apporter un avantage thérapeutique majeur aux patients dans une indication donnée, grâce à une amélioration cliniquement significative des résultats, par exemple en ayant un impact sur la prévention, l'apparition et la durée de l'affection, ou en améliorant la morbidité ou la mortalité de la maladie.

→ Dans son rapport « 5 years experience – March 2016, June 2021 », l'EMA souligne que parmi les 95 demandes ayant été accordées, 56% concernent des médicaments orphelins, et parmi les 18 médicaments PRIME ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, 89% sont des médicaments orphelins. Il semble donc y avoir une sous-représentation des médicaments orphelins à l'entrée dans le dispositif, alors qu'il se révèle ensuite particulièrement fructueux au regard du taux d'AMM obtenues. L'accès au dispositif gagnerait donc à être facilité en tenant compte de la difficulté pour les médicaments orphelins de réunir des données compte tenu de la faible taille des populations.

3.7.2 / RECOMMANDATIONS

→ Pour faciliter l'accès des médicaments orphelins

au programme PRIME, il est recommandé de **compléter la doctrine de l'EMA en stipulant que les critères d'éligibilité sont automatiquement remplis** dès qu'un médicament a obtenu sa désignation orpheline. Cette mesure reconnaîtrait les défis spécifiques liés à la collecte de données pour ces produits, tout en valorisant leur potentiel d'innovation.

→ Cette réforme simplifierait l'accès au programme PRIME pour les médicaments orphelins **en s'appuyant sur la rigueur de leur désignation orpheline**. Cela garantirait un soutien dès les premières étapes de leur développement, comprenant des conseils scientifiques renforcés et un accompagnement par l'EMA pour accélérer les procédures d'évaluation.

→ Elle permettrait aussi de répondre aux besoins spécifiques des médicaments orphelins, d'encourager les industriels à investir dans les maladies rares et de renforcer la cohérence des politiques européennes. Pour l'implémenter, **L'EMA pourrait intégrer cette disposition dans ses guidelines lignes directrices et consulter les parties prenantes pour affiner les modalités**. Cette adaptation pragmatique améliorerait le soutien aux traitements innovants tout en accélérant l'accès des patients à des solutions thérapeutiques indispensables.



3.8 RECOMMANDATION N°7

Réduire l'errance diagnostique en France

3.8.1 / CONTEXTE

→ En France, les maladies rares touchent 3 millions de personnes ainsi que leur famille.

→ Une analyse publiée par le laboratoire Chiesi en 2023⁽⁸⁾ indique que le fardeau financier porté par les familles de patients atteints de maladies rares est plus élevé de 107 000 € par patient et par an, soit environ 15 fois plus que la charge moyenne des maladies à forte prévalence, qui est en moyenne de 7 000 € par patient et par an. Les coûts indirects moyens représentent 29% de ce fardeau financier en cas de traitement disponible et jusqu'à 45 % lorsqu'aucun traitement n'est disponible. La plupart de ces coûts sont à la charge des familles.

→ Pour sa part, l'errance diagnostique, délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic confirmé, dans les maladies rares, constitue une problématique majeure comme l'ont soulevé notamment l'Alliance Maladie Rare (AMR) dans son enquête⁽⁹⁾ de 2016 ainsi qu'Eurordis dans leur Baromètre en 2024. En Europe, le délai de diagnostic moyen⁽¹⁰⁾ est de 4,7 ans. En France, un quart des répondants à l'enquête AMR attendent près de quatre ans avant que la recherche de leur diagnostic ne débute, moins de deux ans pour les hommes adultes et plus de cinq ans pour les filles de 2 à 18 ans. L'excès de charge considérable qui pèse sur les patients, les familles et le système de santé est une question de santé publique.

→ Une étude américaine menée par EveryLife Foundation⁽¹¹⁾ a montré que les coûts évitables attribuables à un retard de diagnostic, en termes de coûts médicaux et de perte de productivité au cours des années précédant le diagnostic, se situent entre 86 000 et 517 000 dollars par patient, cumulativement, pour les années de retard.

→ Ce chiffre comprend une estimation prudente de la perte de productivité liée aux visites médicales et ne tient pas compte du temps de déplacement, qui peut être considérable pour les patients atteints de maladies rares et leurs familles.

→ En France, la mise en place des PNMR contribue à orienter plus rapidement les patients vers les centres de référence. Néanmoins, un diagnostic plus précoce permet de fournir une prise en charge globale le plus tôt possible voire de bénéficier de traitement lorsqu'ils sont disponibles, de retarder ou de

réduire l'apparition des symptômes et des déficiences, et de différer l'apparition des comorbidités ainsi que de réduire l'impact financier pesant sur notre système et les familles. On voit bien ici l'enjeu majeur derrière l'amélioration du diagnostic des maladies rares : optimiser nos ressources de santé et améliorer la prise en charge des patients.

→ Une extrapolation sur le quart de patients présentant une errance diagnostique de 4 années montre l'ampleur du problème au-delà de la souffrance des patients et de leur famille. En prenant à minima un coût de l'errance de l'ordre de 15 000 euros par patient ce coût de l'errance sur le territoire national se chiffre à plus de 10 milliards d'Euros [15 000 x (3 000 000/4)].

3.8.2 / RECOMMANDATIONS

→ Pour réduire l'errance diagnostique des patients atteints de maladies rares en France, plusieurs solutions pourraient être mises en œuvre. Tout d'abord, il est essentiel d'**améliorer les outils existants et leurs utilisations, comme la BNDMR et autres bases de données similaires**, afin d'assurer une meilleure qualité et fiabilité des informations partagées. Ces bases jouent un rôle clé dans la coordination des efforts pour identifier et diagnostiquer rapidement les maladies rares. Par ailleurs, il est crucial de poursuivre et de renforcer les politiques et actions visant à réduire l'errance diagnostique. Cela pourrait se traduire par un **soutien accru aux initiatives et projets déjà en place, tels que RDK, AcceleRare, AIDY, ainsi que le développement de technologies comme le séquençage à haut débit (NGS)**, qui sont particulièrement prometteuses pour accélérer le diagnostic. Ces outils et approches modernes permettent d'identifier plus rapidement les maladies rares en exploitant les avancées scientifiques et technologiques.

→ Enfin, une **évaluation économique de l'impact de l'errance diagnostique** dans les maladies rares pourrait fournir des arguments solides pour guider les politiques publiques. Il est proposé de demander

(8) The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation.

(9) L'enquête Erradiag, sur l'errance diagnostique dans les maladies rares, éditée par l'Alliance Maladies Rares, a reçu le soutien financier de la Direction Générale de la Santé, ministère des Affaires Sociales et de la Santé.

(10) Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey, Eurordis May 2024 - eurordis.org/rare-barometer.

(11) The Cost of Delayed Diagnosis in Rare Disease: A Health Economic Study, EveryLife Foundation for Rare Diseases, September 2023.

à la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) de quantifier cet impact en prenant un échantillon représentatif d'une dizaine de maladies rares. Cette analyse inclurait l'**estimation des coûts directs**, tels que les dépenses médicales inutiles, **et des coûts**

indirects, comme les pertes de productivité ou les impacts sociaux, afin de mesurer l'ampleur des conséquences économiques et de justifier l'accélération des efforts en matière de diagnostic.

3.9 RECOMMANDATION N°8

Créer un Institut Maladies Rares

→ Dans le cadre des efforts visant à améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, il apparaît essentiel de structurer un modèle pérenne et coordonné, qui transcende les cycles politiques successifs. La création d'un Institut Maladies Rares, inspiré de l'exemple de l'Institut National du Cancer (INCa), offrirait un cadre solide et une vision stratégique à long terme pour la recherche, l'innovation thérapeutique, et l'amélioration des parcours de soins.

→ Cette proposition a d'ailleurs été évoquée dans les travaux relatifs au PNMR 4, soulignant la nécessité d'une structure dédiée pour coordonner efficacement les actions en faveur des maladies rares. Un tel institut permettrait de garantir une continuité des actions et des financements, en évitant les ruptures liées aux changements de gouvernance et aux priorités politiques fluctuantes. Il offrirait égale-

ment une plateforme centralisée pour coordonner les efforts des différents acteurs - chercheurs, professionnels de santé, associations de patients - et garantirait une vision claire et partagée des objectifs à atteindre pour les années à venir.

→ Enfin, un Institut Maladies Rares renforcerait le leadership de la France dans ce domaine à l'échelle mondiale. En concentrant les efforts nationaux sous une même égide, il permettrait à la France de se positionner comme un acteur clé de l'innovation et de l'expertise dans le domaine des maladies rares, tout en favorisant des partenariats internationaux. Cela consoliderait sa place de leader mondial dans la lutte contre ces pathologies complexes, et favoriserait l'attractivité du pays pour la recherche scientifique, les investissements et la coopération internationale.

VERBATIM

IMPLICATION DES LABORATOIRES

NOLWENN LE RHUN, Directrice générale, Orphan France

“ L'accès au marché des traitements innovants reste aussi un défi majeur pour les laboratoires spécialisés en maladies rares. Il est impératif d'adapter les règles de fixation des prix et d'encourager des modèles tels que les contrats à la performance, afin d'accélérer la mise à disposition des innovations pour les patients. Seule une approche concertée entre tous les acteurs du secteur permettra de surmonter ces obstacles et de garantir aux patients des solutions thérapeutiques adaptées et rapidement disponibles. ”

4. CONCLUSION

Les maladies rares représentent un défi de santé publique, économique et social de premier ordre. La France, forte de ses talents scientifiques, de ses infrastructures de recherche et de son engagement historique dans ce domaine, a l'opportunité de réaffirmer son rôle de leader mondial.

Cependant, cette ambition ne pourra être réalisée qu'à travers une mobilisation collective, une coordination renforcée des acteurs publics et privés, et une volonté politique affirmée.

Ce livre blanc trace la voie vers un avenir où chaque patient atteint d'une maladie rare pourra bénéficier d'un diagnostic précoce, d'un accès rapide à des traitements innovants et d'une prise en charge optimisée. En plaçant les besoins des patients au cœur des politiques de santé, la France peut non seulement renforcer son influence scientifique et industrielle, mais aussi offrir un modèle de référence à l'échelle européenne et internationale.

L'heure est venue de transformer les défis en opportunités et de faire des maladies rares une priorité nationale durable.



REMERCIEMENTS

Ce document a été réalisé sous la coordination de :

BOUTHEMY Mathieu, Responsable des relations institutionnelles, **France Biotech**
CHAUTARD Helene, Directrice Innovation, **Institut Imagine**
JAMOT Laure, CEO, **HuntX Pharma**
LE RHUN Nolwenn, Directrice Générale, **Orphanan**

Avec l'aide précieuse des contributeurs suivants :

BARDOR Muriel, CEO et CSO, **Alga Biologics**
BEGHYN Terence, Co-fondateur et Président, **Apteeus**
BERARD Isabelle, Fondatrice et CEO, **SESAM Consulting**
BOIZON Mathilde, Consultante sénior en affaires publiques et communication
BRILLAUD Elsa, Co-fondatrice et CEO, **Pantherapi**
DELAPALME Arthur, Président et Directeur Général, **Codoc**
DEL BANO Joanie, CEO, **Thelonus Mind**
DEPONGE Emmanuelle, Présidente, **Touline life Science**
DUVERNAY Romane, Senior Manager Affaires publiques, **Pfizer**
FERRY Antoine, Vice Président du Comité Maladies Rares, **LEEM**
FETRO Christine, Responsable Partenariats industriels et Valorisation de la recherche, **Fondation Maladies Rares**
FISICHELLA Matthieu, Co-fondateur et CSO, **InVenis Biotherapies**
FOURNIER Magali, Fondatrice et gérante, **MEDI3C**
FRANCHOT Delphine, Responsable Affaires publiques, **Sanofi**
FRAYSSE Jean-Louis, Co-fondateur de **Botdesign** et co-président de **SILICA**
KRAIEM Sarra, Cheffe de projet, **OrphanDev**
LARCIER Patrick, Directeur Général, Solutions de développement de produits stratégiques, EU & US, **PharmaLex**
LEJEUNE Fabrice, Co-fondateur, **Genvade Therapeutics**
LÉVY Nicolas, Directeur Médical et Développement Clinique Neurologie, **Servier**
MAISONNEUVE Benoît, Responsable Produit, **NETRI**
MOUREY Sébastien, CSO & CIO, **New ScreenACT**
PELÉ Sophie, Avocate Associée en Droit de la Santé, **Dechert LLP**
POTET Marie Charlotte, Directrice conseil, **Bien commun Advisory**
ROUMENGOUS Solange, Responsable de l'Équipe Partenariats et Expertises BNDMR,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)
SABBAGH Constance, Fondatrice et Présidente, **CoSatti**
de SAUVEBEUF Côme, Fondateur et CEO, **Biodimed Conseils**
SIGA Marleine, Pharmacienne, **Filière Nationale de santé Maladies Rares du Neurodéveloppement, DéfiScience**
VIEILLARD Thomas, Chargé d'affaires publiques, **France Biotech**

ACCÉLÉRER L'INNOVATION DANS LES MALADIES RARES

Présentation des recommandations
du groupe d'expertise Maladies Rares
de France Biotech

FRANCE BIOTECH

10 rue d'Oradour-sur-Glane

75015 Paris

Tél. : +33 (0)1 56 58 10 70

contact@france-biotech.org

www.france-biotech.fr

france
biotech

biotech | medtech | e-santé | IA
LES ENTREPRENEURS DE LA HEALTHTECH