

Maladies rares

# Ne laisser personne de côté

*Pourra-t-on un jour diagnostiquer rapidement, voire proposer un traitement à chacun des trois millions de Français atteints d'une maladie rare ? L'objectif est encore lointain, mais les progrès sont tangibles selon les participants au deuxième colloque sur cette thématique organisé par "Pharmaceutiques".*

Hélène Berrué-Gaillard, vice-présidente de l'Alliance maladies rares : « L'errance diagnostique est un problème général de santé publique qui ne touche pas que les maladies rares. »



Un diagnostic dans un délai d'un an après la première consultation d'un spécialiste : tel est l'un des objectifs phares – et ô combien ambitieux – du 3<sup>e</sup> plan national maladies rares (PNMR3, 2018-2022). A plus de la moitié du parcours, Hélène Berrué-Gaillard, vice-présidente de l'Alliance maladies rares invitée au colloque organisé le 30 novembre par *Pharmaceutiques*, estime que « l'évolution va dans le bon sens, mais on n'a pas encore atteint la ligne d'arrivée ! » La première difficulté est en effet d'accéder au médecin spécialiste. « Les professionnels de santé de première ligne doivent avoir la bonne information sur ces parcours, pour que les patients soient adressés au bon endroit et au bon praticien », insiste le Pr Philippe Jonveaux, directeur de la procréation, de la génétique et de l'embryologie humaines à l'Agence de la biomédecine, dont le périmètre d'action inclut le diagnostic des maladies génétiques. « Mal informé, un médecin généraliste va difficilement identifier une fibrose pul-

monaire », note Edward Hollywood, directeur général santé humaine de Boehringer Ingelheim France. L'un des écueils réside dans la tendance des professionnels de santé « à travailler en silo et à ne considérer que leur champ de spécialité ». Le travail sur les parcours de soins et la coordination des professionnels de santé est l'un des chantiers mis en place par la filière française du laboratoire allemand, au travers du programme Profil fib. Hélène Berrué-Gaillard en appelle à une « évolution culturelle » : « Il ne faut pas avoir peur de dire "je ne sais pas" ou "je me suis trompé" et réorienter le patient. L'errance diagnostique est un problème général de santé publique qui ne touche pas que les maladies rares. Les moyens doivent être mis pour que l'information soit délivrée aux médecins, pharmaciens... et ça commence à l'université ! », plaide-t-elle. Une requête qui semble avoir été entendue. « Dans les années qui viennent, tous les étudiants en médecine bénéficieront dans leur formation initiale d'un module "maladies rares", incluant la structuration du réseau et la pédagogie du doute », annonce Anne-Sophie Lapointe, cheffe de projet adjointe de la mission maladies rares de la DGOS au ministère des Solidarités et de la Santé.

## Diffuser la "culture génomique"

Le PNMR 3 prévoit le financement, sur appels à projets, de protocoles nationaux de diagnostic et de soins. « A ce jour nous en avons financé près de 300, ce qui traduit une dynamique

incroyable par rapport à la situation au début du plan », se réjouit Anne-Sophie Lapointe. Le parcours prévoit que l'on considère d'abord des panels de gènes, et ce n'est que dans un deuxième temps, si un diagnostic ne peut être établi sur cette base, que l'on recourt aux plateformes de séquençage à haut débit. « Nous disposons en France d'un réseau structuré de 200 laboratoires de génétique moléculaire de très bonne qualité, assure Philippe Jonveaux. Mais le progrès ne peut pas s'identifier uniquement à des taux d'équipement. C'est l'évolution des données mesurables qui montre que l'on est sur la bonne voie. » Cette montée en charge doit aussi s'accompagner d'un renforcement de la formation. « Une part du budget accordé aux filières doit être consacrée à développer et accompagner la médecine génomique pour que cette culture se diffuse chez les spécialistes d'organes, peu familiers de cet environnement mais qui vont devoir s'y former », prévient Anne-Sophie Lapointe. Plus on recourt aux plateformes de séquençage, plus on risque de voir apparaître de nouvelles maladies. « Par exemple on découvre que des maladies classées dans le champ de l'autisme sont en fait des maladies génétiques, relève Hélène Berrué-Gaillard. Les connaissances évoluent au fur et à mesure des diagnostics : il faut une réactivité de l'information. »

## La zone grise du hors-AMM

Ce n'est qu'une fois tous ces « ponts » franchis que le patient, enfin diagnostiqué, peut espérer accéder à un traitement... lorsqu'il existe. Or 95 %



© Eric Durand

La 2<sup>e</sup> table ronde du colloque de Pharmaceutiques s'est focalisée sur les enjeux du hors-AMM, particulièrement cruciaux dans le champ des maladies rares où les traitements spécifiques sont encore trop peu nombreux.

des quelque 7 000 maladies rares identifiées sont toujours orphelines de traitement spécifique, et les médecins doivent se débrouiller avec l'existant. La prescription hors AMM (sujet récurrent depuis le PNMR 1) est souvent nécessaire, particulièrement chez l'enfant, comme en témoigne le Pr Isabelle Koné-Paut, chef du service de rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre et responsable du centre de référence CeRéMAIA (maladies auto-inflammatoires et amylose inflammatoire) : « Les tout-petits sont très rarement l'objet d'études cliniques, les tranches d'âge inférieures à un an n'y sont quasiment jamais intégrées. » Directeur des affaires publiques de l'AFM-Téléthon, Christophe Duguet dénonce « une hypocrisie collective qui dure depuis des années ». Alors que la réglementation autorise le médecin à prescrire hors AMM en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante, elle lui impose de le mentionner, ce qui empêche le remboursement. D'où la réticence de nombreux médecins, confirmée par le Pr Koné-Paut, à ins-

crire ce statut sur leurs prescriptions. « Mais celles-ci sont au préalable discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire, et nous en informons les patients », assure-t-elle. Et des registres de suivi sont mis en place, « au moins pour faire remonter les données sur les effets secondaires. » La collecte de données est en effet cruciale. « Les études de cas réalisées par les cliniciens peuvent servir de socle à des études cliniques comparatives, en vue d'une AMM dans cette indication spécifique. La collaboration avec les industriels est très importante pour encourager leur réalisation. » Une part importante des prescriptions hors AMM porte sur des molécules anciennes « qui n'intéressent plus les industriels », précise Christophe Duguet. Un changement de cadre est selon lui nécessaire, avec un remboursement par la collectivité en contrepartie d'une collecte rigoureuse des données.

### Renforcer la collecte des données

La place du hors-AMM dans la prise en charge pourrait cependant évoluer. Un décret du 25 août dernier autorise, pour la Commission de la transparence de la HAS, la possibilité, en l'absence d'alternative, à s'appuyer sur des comparateurs cliniquement pertinents non inscrits au remboursement pour statuer sur l'ASMR. Pour le Dr Thierry Marquet, senior director, accès des patients à l'innovation chez Takeda France, cette reconnaissance législative

renforce l'intérêt d'un recours cadré au hors-AMM, puisqu'il peut permettre de contribuer à l'évaluation. Selon lui, 18 % des avis rendus par la CT au cours des cinq dernières années sur des médicaments orphelins intègrent déjà ce type de comparateur. « La prescription hors AMM peut être très utile pour les patients mais elle doit être extrêmement balisée. Le suivi et l'évaluation doivent être au cœur des problématiques associées à ces usages. » Le nouveau cadre d'accès compassionnel (AC) prévu par la LFSS pour 2021<sup>1</sup> pourrait-il changer la donne ? Il clarifie en tout cas le rôle des centres de référence, dont les données qu'ils collectent seront déterminantes pour établir la « présomption d'efficacité et de sécurité » du médicament concerné par l'AC. « Attention à ne pas reproduire la même erreur qu'avec les RTU (recommandations temporaires d'utilisation), dont on a fait une quasi-AMM sans fournir à l'ANSM les moyens humains nécessaires à l'instruction des dossiers », avertit Christophe Duguet. Thierry Marquet insiste, lui, sur la nécessité d'un système à la fois lisible et flexible. « Il faut résolument continuer à chercher et à récolter des données de qualité... y compris des données de qualité de vie, les plus difficiles à récolter et pourtant de plus en plus essentielles pour les évaluateurs. » ■

Julie Wierzbicki

(1) Voir *Pharmaceutiques* n° 281.

## Médicaments orphelins : la Commission européenne revoit les règles du jeu

En vingt ans, le règlement européen sur les médicaments orphelins (EC 141/2000) a bouleversé le paysage industriel et a contribué à l'approbation de 190 médicaments dans au moins une indication orpheline. 2 400 « désignations orphelines » sont accordées à des thérapies en cours de développement : un statut assorti d'une exclusivité commerciale de dix ans post-AMM. « Avoir une politique européenne pour les maladies rares est une incitation pour l'industrie, l'assurance qu'il y aura un "terrain d'accueil" pour ces traitements », souligne Laurence Rodriguez, responsable de la business unit maladies rares et maladies du sang de Sanofi Genzyme. « Cette législation a permis beaucoup de succès mais elle comporte aussi des faiblesses, estime Florian Schmidt, chef d'unité adjoint politique, autorisation et suivi à la DG santé et sécurité sanitaire de la Commission européenne. Nous pouvons l'améliorer pour mieux répondre aux besoins non satisfaits et accroître l'accès aux traitements. »

Le processus de révision est déjà en cours. L'Inception Impact Assessment, publié le 25 novembre dernier par la Commission,

dessine déjà quelques pistes : un soutien renforcé au développement de ces produits, une limitation dans le temps de la validité de la désignation orpheline, l'impossibilité d'obtenir cette dernière pour des sous-groupes d'une maladie commune, ou encore la suppression du critère de « retour sur investissement insuffisant » qui n'a jamais été utilisé... Le devenir des incitations, lui, n'a pas encore été tranché. Yann Le Cam, président d'Eurodis (fédération européenne des associations de patients dans les maladies rares), se dit favorable à une modulation des incitations pour pousser les développements vers les « besoins non satisfaits », tout en se montrant vigilant sur la définition de ces derniers. Il s'inquiète surtout d'une focalisation trop européenne des débats : « Il ne faudrait pas adopter des définitions trop restrictives qui nous feraient décrocher de la compétition internationale par rapport aux Etats-Unis ou à la Chine ! » Une consultation publique sur les propositions de la Commission est prévue au premier trimestre 2021, en vue d'une adoption du règlement remanié un an plus tard.