

Réponse des Autorités françaises à la consultation publique de la Commission européenne :

« Les maladies rares : un défi pour l'Europe »

Les Autorités françaises saluent l'initiative de consultation publique de la Commission européenne sur le thème : « Les maladies rares : un défi pour l'Europe ».

En raison de leur faible prévalence et donc du nombre limité de patients pour chacune des 5000 maladies rares identifiées ce jour, et de leur spécificité, la France a toujours reconnu le niveau européen comme étant pertinent pour cette thématique des maladies rares. Les échanges au niveau communautaire apportent une très forte et indispensable valeur ajoutée, compte tenu des capacités de fait limitées et dispersées de la recherche et de l'expertise ainsi que du peu d'information disponible au sein de chaque Etat membre.

Les propositions présentées insistent sur une meilleure connaissance de la maladie, le développement de la recherche, une diffusion des connaissances et une structuration de l'offre de soins au niveau national essentiellement via des centres de référence et/ou d'expertise, selon les politiques en vigueur dans les Etats membres, et au niveau communautaire via une mise en réseaux tels que les réseaux européens de référence pour les maladies rares.

Ces dernières années, plusieurs initiatives ont été prises par la France au niveau communautaire, notamment dans les domaines :

- du médicament orphelin : la France ayant été à l'origine du règlement 141/2000 du 16/12/1999 du Parlement européen et du Conseil sur les Médicaments Orphelins reconnu par tous comme l'une des politiques communautaires les plus utiles dans le domaine de la santé publique,
- de l'information sur les maladies rares : via le développement de la base de données « ORPHANET ¹ », qui a également pu bénéficier d'un soutien constant de la part de la Commission européenne,
- du soutien à la coopération entre Etats membres en matière de financement de la recherche sur les maladies rares, via le projet ERA-NET, « E-Rare ²».
- des « Réseaux européens de référence » sur les maladies rares, la France ayant la présidence du groupe issu du Groupe à haut niveau de la Commission sur les services de santé et les soins médicaux sur ce thème³.

¹ Voir : www.orpha.net/

² Voir : <http://www.e-rare.eu/cgi-bin/index.php>.

³ Voir : http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_fr.htm

Voir : http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/high_level_hsmc_fr.htm

En France, la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 a reconnu les maladies rares comme l'une des cinq priorités nationales de santé publique, au même titre que le cancer, les maladies chroniques, l'impact sur la santé de la violence et des facteurs d'environnement. Un « Plan National Maladies Rares 2005-2008 ¹ » a donc été mis en œuvre, plan dont les différents axes sont en parfaite cohérence avec les propositions émises par la Commission dans le présent document de consultation. Ce Plan national identifie notamment le développement de partenariats au niveau européen pour les maladies rares comme l'un de ses dix axes stratégiques.

La France veut concevoir sa politique nationale sur les maladies rares en cohérence avec la politique européenne, particulièrement dans les domaines de la recherche, de l'épidémiologie, du développement des tests diagnostiques, des réseaux européens de référence, des réseaux de patients et de l'information au sens large.

La France entend poursuivre ses efforts au niveau européen, notamment sous sa présidence de l'Union européenne au second semestre 2008. Elle suit en particulier avec un très fort intérêt les travaux de la Commission en vue de l'adoption d'une recommandation du Conseil.

La réponse des autorités françaises comporte deux parties :

1^{ère} partie : note de synthèse

- les objectifs de la coopération au niveau européen,
- les axes prioritaires retenus par la France,
- l'organisation et les moyens nécessaires à la mise en œuvre de ces actions.

2^{ème} partie : réponses aux 14 questions posées par la Commission

Une annexe sur la recherche sur les maladies rares est jointe à cette réponse : elle reprend les propositions élaborées dans le cadre du groupe « Recherche et maladies rares » piloté par la Direction générale de la santé du Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports qui a été consulté dans le cadre de la présente réponse des autorités françaises.

¹ Voir : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladies_rares/plan.pdf

lère partie

Note de synthèse

I- Les objectifs

Pour la France, les objectifs poursuivis par cette coopération au niveau européen sont les suivants :

- développer la connaissance sur les maladies rares par le renforcement du soutien à la recherche,
- assurer l'équité pour l'accès à un diagnostic et à une prise en charge adaptée par le renforcement de l'information sur les maladies rares et la diffusion de l'expertise,
- développer de nouveaux traitements et assurer leur disponibilité dans les différents Etats membres.

Ces objectifs justifient pleinement l'optimisation et la mutualisation au niveau communautaire des ressources par nature limitées au sein de chaque Etat membre. C'est pourquoi la France est particulièrement attentive aux propositions contenues dans ce document de consultation publique, et a identifié cinq axes prioritaires pour le développement d'une politique communautaire sur les maladies rares.

II- Les cinq axes prioritaires retenus par la France pour la coopération européenne sur les maladies rares

II-1 Renforcer l'information et la connaissance sur les maladies rares

Ce premier axe recouvre pour l'essentiel le travail accompli depuis 2000 par la base de données « ORPHANET » qui constitue une réponse essentielle aux attentes et besoins des patients et des professionnels de santé en charge des maladies rares. La France soutient pleinement les activités menées dans le cadre d' «ORPHANET» à l'initiative de sa directrice, le Dr Ségolène AYME de l'INSERM (FR) qui préside par ailleurs la Task Force sur les maladies rares mise en place en 2004 par la DG SANCO. La poursuite du financement et du développement des divers projets liés à cette base de données « ORPHANET », au travers du programme communautaire de santé publique 2008-2013 et du 7^{ème} programme cadre de recherche, est déterminante pour le développement et le renforcement de la politique européenne dans le domaine des maladies rares. Cependant, d'autres types de communication en dehors du net doivent également être valorisés afin de garantir une égalité d'accès des malades et du public à l'information : téléphonie, cartes personnelles patients, etc....

La France soutient également la proposition de la Commission qui vise à améliorer la codification des maladies rares afin de permettre la mise en place d'un suivi épidémiologique de ces maladies, fiable et harmonisé à travers les différents Etats membres. Cet outil de connaissance est indispensable à l'individualisation des maladies rares dans les systèmes d'information, et nécessaire à la fixation de priorités en matière de politique de santé (cf réponse à la question 2).

II-2 Renforcer la recherche sur les maladies rares

La France souhaite renforcer les propositions de la Commission pour accélérer la recherche sur les maladies rares. Les maladies rares constituent en effet un domaine particulièrement sensible où le transfert des résultats issus de la recherche vers la clinique est déterminant pour développer des thérapeutiques innovantes, dans les meilleurs délais. Le niveau de collaboration communautaire s'avère être particulièrement déterminant dans le domaine de la recherche, à toutes les étapes de celle-ci (**cf annexe Recherche**).

II-3 Mettre en place et développer des réseaux européens de référence sur les maladies rares

Il existe aujourd'hui différents types de réseaux européens qui recouvrent des réseaux thématiques de centres d'expertise et/ou de référence dédiés aux soins, des réseaux de registres, des réseaux de recherche et/ou d'information.

La convergence et la mise en cohérence de ces réseaux est nécessaire car ils constituent des outils privilégiés de mise en œuvre des priorités de la politique communautaire dans le domaine des maladies rares en lien étroit avec les associations de patients. Ils doivent être soutenus en priorité et de manière pérenne, sous réserve de respect de critères de mise en œuvre et d'évaluation. L'objectif poursuivi au travers de la mise en place de ces réseaux européens de référence est avant tout celui du transfert de l'expertise avant celle de la mobilité des patients.

A ce titre, la France soutient les propositions qui ont été faites dans le cadre des travaux conduits depuis 2004, par le groupe de travail qu'elle a présidé sur les « Réseaux européens de référence », du Groupe à haut niveau de la Commission sur les services de santé et les soins médicaux de la DG SANCO. Ce groupe a défini le concept de réseaux de référence, ainsi que les critères et cahiers des charges auxquels ils doivent répondre et leurs modalités concrètes de mise en œuvre. Plusieurs projets pilotes ont été financés en 2006 par le programme communautaire de santé publique.

Le développement de réseaux européens de référence tel que préconisé par le Groupe à haut niveau, doit s'appuyer sur le développement d'outils de partage de l'information médicale (dossier médical informatisé, échanges de données sur des prélèvements biologiques, de l'imagerie, etc...). Ces réseaux constituent un outil privilégié qui serait à généraliser au bénéfice des patients et des professionnels de santé au cœur de la politique communautaire sur les maladies rares.

La formation (initiale et continue) des professionnels de santé et le partage des connaissances sont également primordiaux pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Les réseaux européens de référence peuvent utilement y contribuer.

II-4 Mutualiser l'expertise sur les maladies rares

Ce quatrième axe a pour objectif de permettre aux différents Etats membres de pouvoir bénéficier d'un partage et d'une synthèse des informations scientifiques disponibles au niveau européen pour aider à la prise de décision dans différents domaines comme la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, y compris l'évaluation post-AMM des médicaments en terme de service médical rendu.

Cet axe doit permettre de rendre accessible au plus grand nombre l'état de la science dans ces différents domaines et permettre d'élaborer des recommandations européennes de bonnes pratiques à l'instar de ce qui a été fait pour le cancer dans le domaine du dépistage depuis 2003. La décision et les modalités de la mise en œuvre demeurent de l'autorité de chaque Etat, conformément au principe de subsidiarité.

Enfin, la France souhaite que les résultats des différents projets financés sur les maladies rares par la Commission européenne (DG SANCO, DG Recherche) soient largement communiqués et valorisés.

II-5 Soutenir la coopération internationale sur les maladies rares

Au-delà de la coopération engagée au niveau communautaire, la France suggère que la future Communication puisse être l'occasion d'ouvrir des perspectives de coopération plus largement, c'est à dire au plan international :

- entre régions développées, notamment Etats-Unis, Canada, Japon, Singapour, Corée, Australie car c'est également un niveau nécessaire et pertinent pour ce qui concerne les politiques de recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins, ainsi que pour permettre le regroupement de personnes atteintes de maladies très rares, voire extrêmement rares ;
- entre pays du Nord et pays du Sud, avec les pays de l'Europe de l'Est hors Union européenne, du Bassin Méditerranéen et d'Afrique/Caraïbe/ Pacifique ayant des liens étroits avec les Etats membres de l'Union Européenne pour ce qui concerne notamment l'accès à l'information, le partage de l'expertise dans le domaine des soins, ainsi que pour la mise en réseaux des professionnels de santé et des patients.

III- L'organisation et les moyens nécessaires à la mise en œuvre de ces actions.

La mise en œuvre de ces cinq axes stratégiques en vue d'une meilleure coopération au niveau communautaire sur les maladies rares, ne pourra se faire que si elle s'appuie sur une organisation et des moyens pérennes.

III-1 L'organisation de la coopération européenne

La France soutient la proposition de la Commission de création d'un « Comité Consultatif européen sur les maladies rares », avec l'objectif d'une pérennisation tant de l'organisation que du financement dans ce domaine très spécifique des maladies rares. La France est favorable à ce type d'organisation souple et pérenne et souhaite que la composition de ce Comité soit intersectorielle et intègre notamment les quatre composantes suivantes :

- les représentants des autorités sanitaires des Etats Membres ;
- les représentants des différentes et principales Directions générales concernées de la Commission (notamment : Santé et protection des consommateurs ; Entreprise et industrie ; Science et recherche ; Emploi, affaires sociales et égalité des chances ; Marché intérieur ; Société de l'information ; Education et culture ; Développement) ;
- des experts reconnus dans le domaine des maladies rares,
- les représentants des associations de patients, acteurs incontournables de la politique européenne dans ce domaine.

La France souhaite que le champ d'intervention de ce Comité soit axé sur la fixation des orientations stratégiques de la politique européenne dans le domaine des maladies rares, la

coordination des actions, le suivi et l'évaluation annuelle. Il devrait avoir également pour tâche de conduire un dialogue suivi tant avec les milieux de la recherche académique qu'avec les entreprises concernées par les différentes formes de recherche sur les maladies rares (médicaments, tests diagnostiques...)

La France n'est pas favorable à la création d'une « Agence européenne pour les maladies rares », dans la mesure où les objectifs d'une telle agence paraissent redondants avec ceux du Comité consultatif. La France n'est pas favorable au lancement d'une étude de faisabilité pour l'établissement d'une nouvelle agence pour les maladies rares (cf. réponse à la question 14).

III-2 Les moyens

La France est particulièrement favorable à l'attribution d'un budget spécifique pérenne pour le fonctionnement et les missions du Comité consultatif qui devrait donc être inscrit en tant que tel au sein du budget communautaire, au cours des prochaines années.

Au-delà du Comité consultatif et afin de permettre de mener cette politique européenne sur du moyen, voire du long terme, la France est favorable, d'une part au principe d'un soutien financier renouvelé des appels à propositions et des appels d'offres pour la recherche académique et pour la recherche réalisée par des partenariats public / privé sur les maladies rares et d'autre part à une pérennisation des financements pour certaines activités particulièrement structurantes pour les maladies rares. Il s'agit notamment :

- du soutien à la base de données « ORPHANET » pour le développement de l'information sur les maladies rares ;
- du soutien aux associations de patients atteints de maladies rares qui constituent des forces de propositions et des relais d'opinion de la politique européenne sur les maladies rares ;
- du financement des « Réseaux européens de référence » qui constituent des outils indispensables pour le renforcement des échanges entre Etats membres dans les différents domaines de la recherche, de l'épidémiologie, des soins, du partage de l'expertise, de la formation, etc. ;
- du financement des bio-banques, registres et bases de données qui doivent nécessairement être mutualisées pour l'ensemble des équipes de chercheurs travaillant au plan européen,

Concernant **les sources de financement**, la France est favorable :

- à l'identification et à la mise en place d'un Fonds communautaire dédié pour les maladies rares, tel que proposé par la Commission ;
- à la poursuite de la prise en compte de la priorité maladies rares dans les programmes communautaires de santé publique et cadre de recherche ;
- à des partenariats publics/privés, sous réserve expresse du respect des règles d'indépendance notamment vis-à-vis des professionnels de santé et des droits des patients, en particulier dans le domaine de la recherche, du transfert de technologies et dans l'usage compassionnel des médicaments.

Enfin, la France soutient la dernière proposition du texte relative à la production d'un rapport annuel sur la situation des maladies rares dans l'Union Européenne. Ce rapport permettra d'évaluer la mise en œuvre de la future Communication sur les maladies rares dans les différents Etats membres, et d'adapter les actions à mettre en œuvre. Elle soutient également l'organisation, en conjonction avec le Comité consultatif européen, de conférences européennes réunissant toutes les parties prenantes, dont la périodicité pourrait être bisannuelle, ainsi que la pratique s'en est instaurée depuis 2001.

11ème partie

Réponses aux 14 questions de la consultation

Question 1: La définition actuelle des maladies rares dans l'UE est-elle satisfaisante?

Le seuil de prévalence 5/10 000 a été défini dans le cadre du règlement CE 141/2000 du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Il a semblé bien adapté comme définition des maladies rares et a été utilisé pour la définition des maladies rares dans le cadre du Plan national français 2005-2008 sur les maladies rares. Près de 10 ans après l'adoption de cette définition, il serait cependant intéressant de mener une nouvelle réflexion, peut-être en disjoignant les notions de médicaments orphelins et de maladies rares qui ne se recouvrent pas obligatoirement totalement. Certains pays européens considèrent d'ailleurs que ce seuil, pierre angulaire de la définition, est trop élevé (Suède, Danemark et Norvège (1/10 000) ou Royaume-Uni (1/50 000)).

Question 2: Reconnaissez-vous la nécessité pressante d'améliorer la codification et la classification dans ce domaine?

D'un point de vue général, nous souhaitons souligner la faiblesse des connaissances épidémiologiques dans le domaine des maladies rares en raison :

- de la taille des effectifs à observer,
- du nombre de maladies rares existantes,
- de la nécessité de mieux répertorier les maladies rares (insuffisance de la classification CIM10 de l'OMS).

Les études épidémiologiques doivent en conséquence s'envisager à l'échelon européen et des efforts en ce sens doivent se poursuivre.

Une meilleure codification permettra d'améliorer le suivi épidémiologique des maladies rares, de façon fiable et harmonisée à travers les différents Etats et systèmes de santé et ainsi de mieux les appréhender et les individualiser et dégager des priorités en termes de politiques de santé.

Les maladies rares pourraient être classées dans des listes ouvertes et actualisées en permanence par un « Comité consultatif européen sur les maladies rares », plutôt que sur des listes révisées à intervalle régulier.

La France se heurte systématiquement, lors de l'examen des médicaments orphelins en vue de leur prise en charge, à l'absence de données épidémiologiques sur la pathologie concernée. La connaissance des pathologies rares nécessite la mise en place d'outils de recueil d'informations (modalités diagnostiques, médicaments comparatifs déjà existants, évolution de la maladie, etc.) qui doivent être internationaux pour être informatifs, étant donné le faible nombre de patients à l'échelle d'un seul Etat. Ce recueil d'information doit être encadré pour que l'analyse globale des informations recueillies puisse être exploitable (par exemple : même examen de suivi de l'évolution, même seuil, etc.).

Question 3: Un inventaire européen des maladies rares permettrait-il à votre système national/régional de mieux appréhender ces maladies?

Une telle base de données existe déjà : il s'agit d'« ORPHANET », un outil de référence disponible en six langues¹. Il convient de l'enrichir et d'augmenter sa disponibilité dans différentes langues de l'Union afin d'accroître la diffusion de l'information auprès des patients et de toucher un public qui va bien au-delà des professionnels de santé.

Question 4: Les réseaux européens de référence devraient-ils privilégier le transfert des connaissances? La mobilité des patients? Les deux? De quelle manière?

Il existe aujourd'hui différents types de réseaux européens qui recouvrent des réseaux thématiques de centres d'expertise et/ou de référence dédiés aux soins, des réseaux de registres, des réseaux de recherche et/ou d'information.

La convergence et la mise en cohérence de ces réseaux est nécessaire car ils constituent des outils privilégiés de mise en œuvre des priorités de la politique communautaire dans le domaine des maladies rares en lien étroit avec les associations de patients. Ils doivent être soutenus en priorité et de manière pérenne, sous réserve de respect de critères de mise en œuvre et d'évaluation. L'objectif poursuivi au travers de la mise en place de ces réseaux européens de référence est avant tout celui du transfert de l'expertise avant celle de la mobilité des patients.

A ce titre, la France soutient les propositions qui ont été faites dans le cadre des travaux conduits depuis 2004, par le groupe de travail qu'elle a présidé sur les « Réseaux européens de référence² », du Groupe à haut niveau de la Commission sur les services de santé et les soins médicaux³ de la DG SANCO. Ce groupe a défini le concept de « Réseaux européens de référence », ainsi que les critères et cahiers des charges auxquels ils doivent répondre et leurs modalités concrètes de mise en œuvre. Plusieurs projets pilotes ont été financés en 2006 par le programme communautaire de santé publique.

Le développement de réseaux européens de référence tel que préconisé par le Groupe à haut niveau, doit s'appuyer sur le développement d'outils de partage de l'information médicale (dossier médical informatisé, échanges de données sur des prélèvements biologiques, de l'imagerie..). Ces réseaux constituent un outil privilégié qui serait à généraliser au bénéfice des patients et des professionnels de santé au cœur de la politique communautaire sur les maladies rares.

La formation (initiale et continue) des professionnels de santé et le partage des connaissances sont également primordiaux pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Les réseaux européens de référence peuvent utilement y contribuer.

Par ailleurs, en France, des cartes de soins et d'information, format portefeuille, portés par le malade (bilingue, français/anglais) ont été réalisées par la Direction générale de la santé du Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, avec la collaboration des médecins des centres nationaux de référence et les associations de patients concernées pour un certain nombre de maladies rares, afin d'améliorer la coordination des soins notamment en situation

¹ Voir : <http://www.orpha.net/>

² Voir : http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_fr.htm

³ Voir : http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/high_level_hsmc_fr.htm

d'urgence¹. La France suggère que la Commission favorise le partage de ce type d'expérience avec d'autres pays de l'Union européenne.

Question 5: Des outils électroniques en ligne devraient-ils être mis en place dans ce domaine?

Une rubrique sur la base de données « Orphanet », « Orphanet Urgences » a été créée sous l'égide de la Direction générale de la Santé afin de mettre en ligne des recommandations de bonnes pratiques en situation d'urgence pour les maladies rares qui le justifient. Cette action pourrait être promue au sein de l'UE, en s'adaptant aux particularités existantes de l'organisation des soins des pays concernés.

Des outils tels que annuaires de services de prise en charge, mise en ligne des bonnes pratiques élaborées par les professionnels de santé, notamment les centres *d'expertise et/ou de référence des Etats membres, ainsi que les réseaux européens de référence*, mise en ligne d'outils d'aide au diagnostic et à la décision en situation d'urgence, en lien avec les professionnels concernés, mise en ligne de documents d'information et de pédagogie téléchargeables pour les malades et leur entourage existent déjà et pourraient être étendus à d'autres langues de l'Union européenne.

Question 6: Que peut-on faire pour améliorer l'accès à des tests de qualité pour les maladies rares?

En ce qui concerne la qualité des tests, il a été récemment évoqué au niveau européen la nécessité d'une part, de pallier le manque de cohérence du dispositif juridique communautaire en vigueur et, d'autre part d'envisager une révision du système, pour renforcer certaines dispositions au vu notamment de l'apparition de nouvelles technologies dont l'évaluation en l'état actuel s'avère insuffisante. Une approche harmonisée proposant la refonte du système juridique actuel concernant la surveillance du marché, la vigilance et les organismes notifiés permettrait de relever le niveau d'exigence pour l'évaluation de ces tests et de garantir ainsi la mise sur le marché de tests de qualité.

Par ailleurs, le développement de tests revendiquant un caractère prédictif appelle un renforcement des exigences de preuves cliniques conformément aux recommandations récentes du Conseil de l'Europe² qui introduit les notions d'utilité clinique et de validité clinique.

En outre, dans le cadre de la surveillance du marché, les opérations de contrôle national de la qualité devraient être élargies aux domaines émergents tels que celui de la génétique appliquée au dépistage des maladies rares. La coopération entre les Etats membres devrait être renforcée dans ce domaine.

Pour favoriser l'accessibilité à ces tests, il serait intéressant que le regroupement d'échantillons de prélèvements de patients soit facilité au niveau européen afin de constituer des collections d'échantillons suffisamment représentatives pour développer des réactifs de bonne qualité. Tous les laboratoires européens compétents dans l'analyse de prélèvements liée à une maladie rare devraient être identifiés et organisés pour participer à un programme de contrôle de qualité externe européen.

¹Voir : <http://www.sante.gouv.fr>, dossier par ordre alphabétique, rubrique maladies rares, voir aussi : <http://www.orpha.net/>

² Projet de protocole additionnel à la convention sur les Droits de l'Homme et de la Biomédecine relatifs aux tests génétiques à des fins médicales et son rapport explicatif approuvé par le comité directeur pour la bioéthique en juin 2007

Très récemment, les travaux de l'OCDE¹ ont conduit aux recommandations sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire réalisés à des fins cliniques. Ceux-ci peuvent être une source supplémentaire de réflexion.

Enfin, outre la mise en place d'une veille spécifique sur les produits en développement et dédiés au diagnostic de maladies rares, il conviendrait de pouvoir soutenir financièrement des partenariats public / privé , afin de prendre en compte le fait que les marchés escomptés ne sont généralement pas de nature à ce que des entreprises puissent envisager d'amortir leur investissement en recherche par la vente des dits produits (il n'existe pas d'équivalent du Règlement 141/2000 pour les dispositifs et les tests in vitro).

Question 7: Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'évaluer, au niveau de l'UE, les possibilités de dépistage dans la population pour les maladies rares?

Il serait souhaitable qu'une réflexion puisse s'engager au niveau européen sur ce thème afin d'harmoniser les politiques de santé dans ce domaine sur des critères fondés sur l'évaluation de ces programmes. Nous invitons la Commission à se pencher sur les travaux du Conseil de l'Europe relatifs aux tests génétiques à des fins médicales. Ces travaux sont un point de départ pour améliorer la réflexion commune autour des enjeux sociétaux et éthiques des tests génétiques individuels ou en population.

Ces réflexions pourraient déboucher sur un avis scientifique reposant sur une évaluation rigoureuse des dépistages envisagés, sur une définition des priorités et sur une rationalisation des décisions prenant en compte les choix de société avant de proposer une politique concertée en Europe sur les programmes de dépistage en population générale ou ciblée. Nous invitons la Commission à consulter le « Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies » sur ces questions.

Question 8: D'après vous, la solution aux problèmes d'accessibilité aux médicaments orphelins devrait-elle être trouvée à l'échelon national ou à l'échelon communautaire?

En ce qui concerne la rapidité d'accès au médicament orphelin, en France, l'existence du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) garantit la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments orphelins très tôt et bien en amont de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Des procédures adaptées pour les médicaments orphelins ont également été mises en place en France pour diminuer les délais d'instruction des demandes de prise en charge.

Nous considérons toutefois que les délais induits par les formalités administratives ne sont pas un critère suffisant pour rendre compte de l'accessibilité aux médicaments orphelins dans les Etats membres. Le pourcentage de patients bénéficiant effectivement du traitement considéré à un moment donné constitue l'instrument pertinent pour mesurer l'accès des patients aux traitements. Or, force est de constater qu'il existe sur la base de ce critère, de fortes disparités d'accès aux médicaments orphelins au sein des pays de l'UE. Il serait intéressant d'identifier les causes de ces disparités et d'échanger sur ces bases, à partir des expériences et des pratiques des Etats membres au niveau communautaire.

S'agissant de l'usage compassionnel des médicaments en amont de l'octroi d'une AMM, prévu à l'article 83 du règlement (CE) n° 726/2004, les patients en France et notamment ceux d'entre eux qui souffrent d'une maladie rare bénéficient depuis plus de 10 ans du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation. La réussite de ce dispositif tient au fait

¹ :Lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétiques moléculaire

que l'assurance maladie en assure intégralement le financement. Ce système montre toutefois aujourd'hui ses limites sous l'effet conjugué de l'augmentation rapide du nombre de médicaments orphelins en cours de développement et de la forte progression des prix demandés par les laboratoires pour mettre les produits à la disposition des patients.

Il nous semble qu'un réseau d'échange des autorités compétentes constituerait le cadre idoine pour discuter entre Etats membres de cette question.

La France souhaite favoriser les échanges entre autorités compétentes en ce qui concerne :

- la méthodologie et les données nécessaires à une évaluation post-AMM avec pour objectif à moyen terme :
 - de conduire cette évaluation sur des données communes (des mécanismes de financement communautaires des études nécessaires à l'obtention des données d'évaluation en utilisation réelle seraient intéressants) ;
 - de converger sur des méthodologies communes d'évaluation. Des évaluations pourraient être conduites parallèlement de manière à favoriser cette convergence.
- les résultats des évaluations conduites et les recommandations nationales.

Une base de données européenne permettrait sans doute aussi de favoriser la convergence dans ce domaine.

Question 9: L'UE devrait-elle adopter un règlement sur les dispositifs médicaux et les méthodes de diagnostic destinés aux maladies orphelines?

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro sont régis respectivement par les directives européennes 93/42/CEE, 90/385/CEE (récemment modifiées par la directive 2007/47/CE) et par la directive 98/79/CE. Ces textes de droit communautaire ont été élaborés en vertu des principes fondamentaux de la nouvelle approche dont l'objectif est de permettre la libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne. Cependant, eu égard aux évolutions scientifiques et technologiques qui mettent en lumière le manque d'expertise pour leur évaluation, il a été récemment évoqué la nécessité de pallier le manque de cohérence du dispositif juridique en vigueur et le projet d'envisager une révision du système pour renforcer certains aspects. La France est favorable à cette proposition. Cet exercice devrait se traduire par l'élaboration, selon les principes de la nouvelle approche, d'un nouveau texte-cadre pour les dispositifs médicaux, plus adapté. Il n'apparaît donc pas pertinent, à ce stade de la réflexion, de prévoir un règlement spécifique destiné à ces dispositifs médicaux conçus pour le diagnostic ou le traitement de maladies rares. Ces dispositifs pourraient s'insérer dans ce cadre général.

Par ailleurs, il conviendrait de pouvoir soutenir financièrement des partenariats public / privé afin d'encourager le développement de dispositifs médicaux et de tests diagnostiques. En effet il n'existe pas d'équivalent du Règlement 141/2000 pour les dispositifs et les tests in vitro alors que les marchés escomptés ne sont généralement pas - pour ces produits pas plus que pour les médicaments - de nature à ce que des entreprises puissent envisager d'amortir leur investissement en recherche.

Question 10: Quels sont les types de services sociaux et éducatifs destinés aux patients atteints de maladies rares et à leur famille qui devraient être recommandés au niveau de l'UE et au niveau national?

Une partie des maladies rares sont des maladies graves, chroniques et invalidantes qui génèrent souvent des handicaps de tout type, parfois très sévères et nécessitent le recours aux dispositifs d'aides. Toutefois, l'ensemble des maladies rares n'entraîne pas un handicap grave avec des besoins d'aides spécifiques. Des dispositifs spécifiques ne se justifiant pas systématiquement, il paraît important de pouvoir s'appuyer sur le dispositif d'aide destiné aux personnes handicapées plutôt que de mettre en place des dispositifs spécifiques. En revanche, il convient probablement de travailler sur la diversification des réponses possibles, ce qui rejoint les attentes de la plupart des personnes handicapées.

Dans ce cadre, les autorités françaises accordent une importance particulière à la formation des intervenants dans le champ médico-social, de manière à assurer une meilleure prise en compte des personnes handicapées du fait d'une maladie.

Il convient de souligner l'importance des enjeux de l'information sur les maladies rares (maladies, professionnels spécialistes, recherches en cours, traitements existants...) tant pour les professionnels de santé, que pour les malades et le grand public pour limiter l'errance diagnostique et améliorer la qualité de la prise en charge.

Une réflexion sur l'éducation thérapeutique en lien avec les associations et les professionnels est nécessaire pour que celle-ci se développe davantage ainsi que la mise à disposition de documents pédagogiques validés pour les patients (exemple : fiches patient « ORPHANET » en français). Le renforcement et le soutien pour une plus grande professionnalisation des associations est également souhaitable, notamment une aide spécifique aux nouveaux Etats membres en ressentant le besoin.

A cet égard, si « ORPHANET » répond bien aux besoins d'informations médicales (description de la maladie, signes cliniques), en revanche les éléments relatifs aux handicaps (limitations d'activités) et aux moyens de compensation possibles sont à développer. Il est aussi nécessaire d'encourager les Etats membres à développer d'autres moyens d'information facilement accessibles comme la téléphonie, dans la mesure où les malades ne peuvent pas tous accéder à Internet.

Question 11: Quels sont les modèles de gouvernance et le régime de financement qui s'appliqueraient le mieux aux registres, aux bases de données et aux banques de données biologiques?

A titre liminaire, il convient de relever que les firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments orphelins sont sollicitées par l'EMA pour mettre en place un plan de gestion des risques et répondent à cette obligation par la mise en place de registres¹ européens sur la pathologie. Ces registres tendent à l'heure actuelle à englober les rares registres nationaux préexistants impliquant une communication des données qu'ils recueillent. Il apparaît dès lors indispensable d'encadrer ces plans de gestion des risques.

Si le financement de ces registres doit être à la charge des entreprises pharmaceutiques, il est cependant primordial que leur gouvernance, (comme celle des bases de données et des banques de données biologiques) soit confiée à des autorités indépendantes de ces firmes. Ces registres permettraient de mieux appréhender l'histoire naturelle des maladies, de mieux évaluer l'impact de ces traitements sur la santé des populations traitées et de comparer, le cas échéant, les stratégies thérapeutiques.

¹ Définition française : Un registre est un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographique définie à des fins de recherche et de santé publique par une équipe ayant des compétences appropriées. » (Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au comité national des registres)

Les critères de qualification des registres devraient être définis au niveau communautaire afin de garantir une même qualité des données et permettre une comparaison entre pays de la situation des patients et la fusion de données de qualité identique et standardisée. Pour une maladie spécifique, la mise en commun des données entre registres devrait être facilitée afin d'augmenter la puissance statistique de ces outils.

Question 12: Comment percevez-vous le rôle des partenaires (industrie et organismes de bienfaisance) dans le cadre d'une action européenne dans le domaine des maladies rares? Quel serait le modèle le plus approprié?

Des collaborations doivent se renforcer tant dans le domaine de la recherche que de la mise au point des thérapeutiques dans le cadre de règles communes permettant de garantir les droits des patients et l'indépendance des professionnels de santé.

La France est favorable à des partenariats publics/privés, sous réserve expresse du respect des règles d'indépendance notamment vis-à-vis des professionnels de santé et des droits des patients, en particulier dans le domaine de la recherche, du transfert de technologies et dans l'usage compassionnel des médicaments. Le soutien à des partenariats publics /privés constituerait une incitation utile, notamment pour ce qui concerne la recherche & développement dans le domaine des dispositifs et des tests diagnostiques (en l'absence d'une réglementation équivalente au Règlement 141/2000).

En ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché des médicaments orphelins et les inscriptions au remboursement au niveau national, la pression des firmes pharmaceutiques et des associations de patients peut être forte sur les évaluateurs et les décideurs. Les autorités de santé sont conscientes de l'urgence de rendre accessibles de nouvelles thérapeutiques, mais cela ne doit pas se faire au détriment du souci de ne pas traiter inutilement des patients avec des traitements qui, d'une part, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur des critères solides ou, d'autre part, pourraient entraîner des événements indésirables graves pour certains patients. A ce titre, la France soutient le principe de la future initiative de la Commission dans le domaine de la sécurité des patients.

Il conviendrait de mieux sensibiliser les associations de patients sur ce point qui a pour résultat de gêner les experts et les décideurs dans leur évaluation objective des médicaments.

Deux autres points du texte accompagnant la question 12 appellent des commentaires : en ce qui concerne les marqueurs biologiques, leur utilisation en tant que critères de substitution dans les études, même pour les maladies rares, doit être envisagée lorsqu'il n'y a pas d'autre possibilité et que ces critères sont validés. Pour cela, le marqueur doit être corrélé avec le critère clinique et, plus important, il doit rendre compte de l'ensemble des effets cliniques (Prentice, 1989).

Enfin, la France soutient le principe d'une coopération entre Etats pour le financement de la recherche dans le domaine des maladies rares, notamment au travers du projet ERA-NET « E-rare¹ » financé dans le cadre du 6^{ème} programme cadre de recherche de la DG Recherche..

Question 13: Êtes-vous d'accord avec l'idée d'établir des plans d'action? Si oui, ces plans devraient-ils être établis au niveau national ou au niveau des régions de votre pays?

¹ Voir : <http://www.e-rare.eu/cgi-bin/index.php>

Nous sommes favorables à ce que chaque Etat membre soit invité à développer un plan « maladies rares » intersectoriel. Etant donné les faibles effectifs de patients et de professionnels compétents, les plans d'action devraient être nationaux pour optimiser les ressources. Les régions ne peuvent toutes disposer des compétences scientifiques et médicales nécessaires pour faire face à tous les aspects de la prise en charge des patients et mener les actions de recherche clinique et fondamentale.

La définition de lignes directrices européennes devrait permettre de mieux cadrer l'exercice, facilitant ainsi la coordination de certaines actions préconisées dans les réponses aux questions précédentes (mise en place de registres indépendants transnationaux, de « Réseaux européens de référence », etc.).

Question 14: Pensez-vous qu'il soit nécessaire de créer une nouvelle agence européenne pour les maladies rares et de lancer une étude de faisabilité en 2009?

Il n'existe pas de base juridique ou de compétences communautaires dans ce domaine qui permettraient l'établissement d'une telle agence. Par ailleurs, en 2005, un projet de la Commission d'accord inter institutionnel pour un encadrement des agences européennes de régulation a rencontré l'opposition d'une douzaine d'Etats membres, dont la France. Aussi, il ne semble pas opportun de lancer une étude de faisabilité pour l'établissement d'une nouvelle agence pour les maladies rares.

De façon plus réaliste et opérationnelle, la France soutient la proposition de la Commission, de création d'un « Comité Consultatif européen sur les maladies rares », avec l'objectif d'une pérennisation tant de l'organisation que du financement dans ce domaine très spécifique des maladies rares. La France est favorable à ce type d'organisation souple et pérenne et souhaite que la composition de ce Comité soit intersectorielle et intègre notamment les quatre composantes suivantes :

- les représentants des autorités sanitaires des Etats Membres ;
- les représentants des différentes et principales Directions générales concernées de la Commission (notamment : Santé et protection des consommateurs ; Entreprise et industrie ; Science et recherche ; Emploi, affaires sociales et égalité des chances ; Marché intérieur ; Société de l'information ; Education et culture ; Développement) ;
- des experts reconnus dans le domaine des maladies rares,
- les représentants des associations de patients, acteurs de la politique européenne dans ce domaine.

La France souhaite que le champ d'intervention de ce Comité soit axé sur la fixation des orientations stratégiques de la politique européenne dans le domaine des maladies rares, la coordination des actions, le suivi, l'évaluation annuelle et l'information large sur les initiatives lancées. Il devrait avoir également pour tâche de conduire un dialogue suivi tant avec les milieux de la recherche académique qu'avec les entreprises concernées par les différentes formes de recherche sur les maladies rares (médicaments, tests diagnostiques...)

Réponse des Autorités françaises à la consultation publique de la Commission européenne :

« Les maladies rares : un défi pour l'Europe »

Annexe : *Recherche et maladies rares*

Les propositions contenues dans le document de consultation publique proposé par la Commission européenne « Les Maladies Rares : un défi pour l'Europe » concernent essentiellement deux aspects :

- i) les bases de données cliniques et biologiques,
- ii) la recherche thérapeutique. Les autres aspects de la recherche et en particulier la recherche physiopathologique ne sont quasiment pas abordés.

Or il est absolument indispensable si l'on veut identifier des thérapeutiques pour ces affections d'en comprendre les mécanismes. Chacune des étapes de la recherche est cruciale dans le domaine des Maladies Rares et les chances de succès se trouveraient considérablement amoindries si l'une quelconque de ces étapes n'était pas prise en compte.

La scène européenne : indispensable pour une recherche efficace sur les maladies rares

Des efforts collaboratifs majeurs sont requis à toutes les étapes de la recherche sur les maladies rares, allant du recrutement des patients, à leur caractérisation phénotypique, la collecte d'échantillons biologiques, l'identification des gènes impliqués, l'investigation des mécanismes physiopathologiques, la recherche thérapeutique et les essais cliniques. Chacune de ces étapes est indispensable. Il existe un important potentiel de recherche sur les maladies rares au sein de la communauté européenne, et la scène européenne est la plus adaptée pour rassembler les efforts à entreprendre pour la recherche sur les maladies rares. Il est toutefois indispensable, vu le nombre des maladies concernées, pour que ce potentiel de recherche puisse être valorisé que l'Union Européenne assure un soutien renouvelé des appels à projets compétitifs.

Soutien à la recherche génomique et post génomique

Les bases moléculaires de plus de 4000 maladies rares sont toujours aujourd'hui inconnues et ceci représente un goulot d'étranglement majeur pour le diagnostic et la thérapeutique. Dans le cas des maladies rares dont les gènes ont été identifiés (<2000), des études de physiopathologie *in vitro* et *in vivo* sont indispensables pour identifier les voies biologiques impliquées et générer les modèles animaux qui, à terme, pourront être utilisés pour les études thérapeutiques pré-cliniques. Ces études génomiques et post-génomiques requièrent une approche multidisciplinaire et transversale au travers de projets collaboratifs européens. A l'instar des études visant à identifier les altérations génétiques impliquées dans les maladies rares, les études post-génomiques (i.e., physiopathologie) nécessitent un accès rapide et aisé des équipes de recherche maladies rares, et particulièrement des jeunes chercheurs, aux plateformes techniques de transcriptome, protéome, métabolome, d'imagerie et de modèles animaux génétiquement modifiés (souris, poisson-zèbre...) et aux outils de bioinformatique. Il est indispensable de renforcer la mise en réseau de ces plateformes au niveau européen. D'autre part, un soutien à long terme devrait être une priorité de la DG Recherche au travers d'un soutien renouvelé d'appels à projets collaboratifs.

Recherche thérapeutique

L'importance de ce domaine de recherche et des goulots d'étranglement rencontrés a été soulignée dans le texte du document de Consultation publique, particulièrement en ce qui concerne les essais thérapeutiques chez les patients. Il nous semble très important de souligner l'importance d'un soutien communautaire de long terme à la recherche thérapeutique pré-clinique visant à identifier des molécules d'intérêt et à tester leur efficacité dans des modèles in vitro et in vivo chez l'animal. Ce soutien doit être ciblé à la fois sur les équipes académiques et l'industrie et permettre le renforcement des partenariats entre ces deux types de structures, partenariats particulièrement nécessaires dans le domaine des maladies rares.