





# RAPPORT OO7

## AVRIL 2021

SI LA FRANCE NE FAIT PAS CONFIANCE À L'INNOVATION ET À SES ACTEURS, ELLE NE GAGNERA PAS LA BATAILLE DES MALADIES RARES.

---

Depuis près de deux ans, le think-tank Orphan Organisation 7 (OO7) pointe du doigt ce qui constitue un « french paradox » : une volonté politique et une excellence scientifique exemplaires engagées dans la lutte contre les maladies rares, couplées malheureusement à un manque criant d'ambition et de confiance en matière d'innovation industrielle en santé.

L'absence de vaccin français contre la Covid-19 et les constats politiques unanimes sur l'échec de l'innovation française ne sont que l'écume récente et visible d'un mouvement de fond constaté de longue date par les sept entreprises que composent OO7 (Alnylam, BlueBird Bio, CTRS, Eusa Pharma, Intercept, Nanobiotix, Santhera). Absence de confiance et de prise en compte des enjeux d'attractivité, mille-feuille administratif, système réglementaire inefficace, critères d'évaluation archaïques : l'analyse en est faite tout au long de ce rapport.

Fort heureusement, une solution existe pour redonner à la France la place qu'elle mérite dans le concert des nations qui comptent dans la

lutte contre les maladies rares.

**Orphan Organisation 7 propose un pacte d'attractivité entre l'Etat et les entreprises innovantes en santé.**

En quelques mots, OO7 propose un modèle économique de confiance, basé sur des garanties mutuelles. La garantie pour les entreprises, sous réserve bien entendu d'efficacité scientifique, d'obtenir pour les thérapies qu'elles développent un prix soutenable, équivalent à ce qu'elles obtiennent dans d'autres pays européens. La garantie pour l'Etat, en échange, d'obtenir un haut niveau d'investissements en France de la part de ces entreprises, et ainsi de voir se développer un écosystème vertueux dans l'innovation en santé.

La garantie pour les malades, surtout, de bénéficier de thérapies de rupture qui, avec les révolutions scientifiques que l'on connaît, permettent d'obtenir d'immenses gains de qualité de vie, voire une guérison.







*Philippe Berta est député du Gard. Président du groupe d'étude « Maladies rares » de l'Assemblée Nationale, il est également rapporteur de la commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique et membre de la commission d'information sur le médicament.*

# PRÉFACE

La crise sanitaire a mis en exergue le caractère fondamental des politiques de santé publique mais aussi les dysfonctionnements de la filière santé en France. Ces dysfonctionnements, en tant que Président du groupe d'études de l'Assemblée nationale sur les maladies rares, je les observe depuis le début de mon mandat. Ils vont de la recherche à l'accès au marché, en passant par l'organisation administrative ou encore les activités industrielles « support ».

Les maladies rares sont un excellent observatoire de l'ensemble du système de santé parce qu'elles sont un terrain d'innovation – on peut penser aux thérapies géniques – mais également parce que, concernant un petit nombre de patients, elles ont anticipé beaucoup des problématiques qui se posent pour la médecine personnalisée, médecine de précision.

Aussi, face au défi devant lequel nous sommes de repenser notre système de santé, je salue l'initiative du think tank OO7, et toutes les démarches similaires entreprises par des acteurs des maladies rares, de formuler des propositions basées sur l'expérience de ce secteur très spécifique de la santé.

Ne pas engager maintenant de réformes profondes serait une décision, celle de l'acceptation du déclin français de la recherche et de l'industrie pour la santé, avec pour conséquence une fuite accélérée des meilleurs chercheurs et des investisseurs privés qui accélérerait la désindustrialisation dans ce domaine sensible, les corollaires étant une perte de souveraineté nationale et le recul de la santé de nos concitoyens. Il est donc bien question pour reprendre les propos de Thierry Breton de mettre l'innovation en santé au service de la « smart autonomy » sanitaire de la France. Catalyser les innovations et investissements, générer de la croissance et de la valeur par notre système de santé parait le seul moyen sur le temps long de consolider l'autonomie, l'indépendance sanitaire à l'échelle nationale pour une partie, à l'échelon européen pour l'autre partie tout en préservant le capital existant en matière de production vitale à travers les médicaments essentiels.

Philippe Berta





Créé en 2019 à l'initiative de Nile, le think-tank Orphan Organisation 7 (OO7) réunit sept entreprises créatives et émergentes en santé : Alnylam, BlueBird Bio, CTRS, Eusa Pharma, Intercept, Nanobiotix et Santhera. Ces entreprises sont engagées dans le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques innovantes au profit des patients atteints de maladies rares.

En France, les maladies rares touchent 3 millions de malades et regroupent sous cette dénomination environ 7000 maladies<sup>1</sup>. Une maladie est considérée comme rare lorsque la proportion de malades en étant atteints est inférieure ou égale à 5 cas pour 10000 habitants. Parmi ces maladies rares, la plupart sont également des maladies orphelines, c'est à dire pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace. En effet, on estimait en 2015 que 95% des maladies rares n'avaient pas de traitement disponible<sup>2</sup>. La recherche pharmaceutique, orientée au XXe siècle autour des médicaments chimiques dits « blockbusters » car s'adressant à des patients atteints de maladies répandues, s'oriente désormais vers la lutte contre ces maladies rares et orphelines. Aujourd'hui, cette recherche est axée sur l'innovation autour des « médicaments issus des biotechnologies et des connaissances acquises au cours des dernières décennies sur le

génomique humain, qui soignent des pathologies graves et souvent jusqu'alors non ou mal traitées<sup>3</sup> ».

**Les entreprises OO7 représentent ces biotechs jeunes, innovantes, issues du continuum de la recherche et du transfert de technologies entre recherche fondamentale et recherche appliquée.**

Conçu comme un laboratoire d'idées, Orphan Organisation 7 s'est donné comme objectif de concevoir et porter des propositions concrètes pour améliorer les politiques d'accès aux thérapies de rupture dans les maladies rares, qu'il s'agisse des problématiques d'investissement, d'accompagnement à l'innovation ou d'accès au marché. OO7 souhaite ainsi promouvoir un modèle économique triplement gagnant pour les industriels, pour les patients ainsi que pour les pouvoirs publics : une politique spécifique d'accompagnement pour ces entreprises émergentes, visant à améliorer l'accès aux traitements innovants pour les malades, et à accroître la compétitivité et la visibilité de la France.

Ce projet, patriote et responsable, est la pierre manquante au formidable édifice de lutte contre les maladies rares que la France a bâti pendant des décennies, en investissant lourdement dans le champ de la recherche et du

<sup>1</sup>Plan national maladies rares (PNMR) 2018-2022, Ministère des solidarités et de la santé.

<sup>2</sup>PhRMA, *A decade of innovation in rare diseases*, 2015.

<sup>3</sup>Marina Cavazzana-Calvo, Dominique Debais, *Les biomédicaments, Que sais-je, PUF, 2011.*

développement et en structurant d'exceptionnelles filières de lutte contre les maladies rares. Aujourd'hui, de nombreux freins empêchent le chaînon industriel de se constituer et de garantir un accès large à des thérapies qui sauvent des vies ainsi que de fortes créations de valeur sur le sol français. Détaillés dans ce rapport, ces barrières sont non seulement techniques et réglementaires (multiplicité des interlocuteurs, procédures peu lisibles, méthodologies d'évaluation et de négociation inadaptées, ...) mais, plus largement, témoignent d'un état d'esprit français défensif face à l'innovation, centré sur des problématiques de budgets cloisonnés, et d'une absence de vision industrielle.

Plusieurs signes, liés à la crise de la Covid-19 et à l'incapacité de l'industrie française à fournir un vaccin, ont laissé entrevoir une prise de conscience de la part des autorités publiques en matière de souveraineté et d'innovation pharmaceutiques. Ainsi le 26 janvier 2021, François Bayrou, Haut-Commissaire au Plan, déclarait sur France Inter que cette absence de vaccin français était le signe d'un « déclassement » de l'industrie et de la recherche françaises<sup>4</sup>. Dans le même temps, le Conseil d'analyse économique, organisme rattaché au Premier ministre, mettait en lumière une « série de dysfonctionnements dans le domaine pharmaceutique » dont souffre la France et appelait à « définir un socle de mesures favorables à l'innovation dans ce

secteur important »<sup>5</sup>. Enfin, le président de la République déclarait le 4 février 2021 que les lenteurs administratives, « pas toujours justifiées, sont des freins à l'innovation », et qu'il fallait « savoir donner de la visibilité sur les prix quand nous innovons et la France, il faut bien le dire, n'a pas toujours été bonne sur ce sujet »<sup>6</sup>.

Ce rapport est le résultat de plusieurs mois de réflexions et d'échanges avec de nombreux acteurs : experts, scientifiques, parlementaires, industriels. Depuis 2019, les membres d'Orphan Organisation 7 se sont penchés de manière régulière et méthodique sur ce qui constituait les freins de la France en matière d'attractivité, et ont ouvert leurs réflexions à plusieurs parties prenantes. Ainsi, la méthodologie de OO7 est axée sur l'étude des cas de chacune des sept entreprises composant le think-tank, qui toutes connaissent des problématiques majeures dans la prise en charge de leurs thérapies au bénéfice des patients français. L'étude approfondie des problématiques propres à chaque entreprise et à leurs produits a permis de mettre en lumière des obstacles communs auxquels elles sont confrontées, et qui relèvent tous d'un manque de confiance des autorités dans l'innovation et ses acteurs. Surtout, OO7 n'a jamais perdu de vue sa volonté de proposer une autre voie pour l'innovation en santé, au bénéfice des malades et de l'attractivité de la France. L'explosion récente

<sup>4</sup>Recherche : la fuite des cerveaux marque le « déclassement » de la France, selon Bayrou, AFP reprise par Sciences & Avenir, 26 janvier 2021.

<sup>5</sup>Margaret Kyle, Anne Perrot, Innovation Pharmaceutique : comment combler le retard français, Conseil d'analyse économique, note n°62, Janvier 2021.

<sup>6</sup>Discours du président de la République sur la stratégie nationale décennale de lutte contre les cancers, 4 février 2021.

dans le débat public des prises de conscience quant aux manques français en matière de soutien aux industries de santé du futur a renforcé le think-tank dans sa volonté de nourrir la réflexion générale à partir d'études du terrain et de propositions concrètes. Les constats, enjeux et préconisations du think-tank sont recueillis dans ce document, fruit d'une volonté ambitieuse de ne pas se limiter à formuler des suggestions de modifications à la marge du système existante, mais bien de repenser le rapport des pouvoirs publics à l'innovation et à ceux qui la portent.



## LE CONSTAT DE OO7 SUR L'ACCÈS AU MARCHÉ DES THÉRAPIES INNOVANTES

---

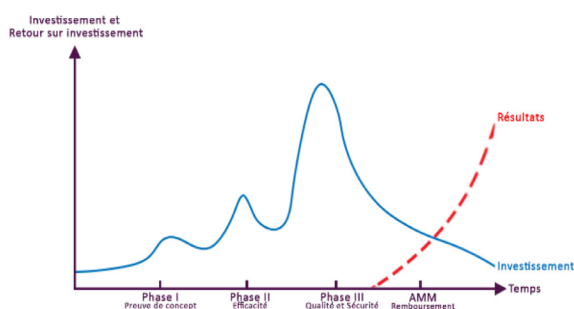
Le dénominateur commun des entreprises OO7 repose sur une dualité :

- un fort potentiel de croissance lié aux innovations thérapeutiques développées dans les maladies rares, associé à un fort investissement dans la recherche et le développement en France
- une fragilité économique due au nombre limité de leurs solutions thérapeutiques effectivement commercialisées.

En effet, en raison de procédures et exigences méthodologiques d'évaluation ne prenant pas en compte leurs spécificités ni celles des maladies rares (nombre de patients, difficultés d'évaluation, connaissances limitées et données médicales restreintes), elles ne peuvent répondre aux exigences générales d'accès au marché en France. Confrontées à la vallée de la mort, elles sont nombreuses à ne pouvoir survivre financièrement à une présence en France. Une situation que la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 ne résout pas malgré la réforme de l'accès précoce apportée par cette dernière.

## 1) LA VALLÉE DE LA MORT

La vallée de la mort est la résultante naturelle de la confrontation opérée entre entreprises pharmaceutiques émergentes développant des thérapies de lutte contre les maladies rares et politique classique du médicament. Cette période critique se situe entre la fin de la recherche clinique et le début de la commercialisation de droit commun de leurs médicaments.



Ce schéma est adapté du constat tiré d'une étude menée sur la période 2011-2015 : seuls 8% des médicaments orphelins autorisés par l'Agence européenne du médicament (EMA) ont atteint le marché<sup>7</sup>. Or, ces produits sont généralement développés par des PME très vulnérables à l'échec économique : leurs investissements en R&D sont très élevés, de même que les coûts de vente et d'accès au marché, et l'accès aux liquidités et à la constitution d'un chiffre d'affaires est très limité – ce qui les impacte négativement sur le plan financier. Ici se situe une différence majeure avec les entreprises matures, qui peuvent « diluer » leurs

investissements sur des portefeuilles importants. Les entreprises OMP disposent d'un portefeuille produit très limité, parfois même constitué d'une seule thérapie – à la différence des big pharma, elles ne peuvent assumer entièrement le risque inhérent à la recherche clinique sans mettre en péril leur survie économique. Comme l'explique le Conseil d'analyse économique, « les petites entreprises (biotechs et PME ou ETI) ne peuvent pas diversifier les risques sur un grand nombre de projets. Malgré cela, elles ne bénéficient pas nécessairement d'un soutien public plus important »<sup>8</sup>. De plus, ces entreprises « OMP Focused » (Orphan Medical Products Focused, uniquement tournées vers les thérapies orphelines) sont celles qui investissent davantage, en proportion, dans la recherche et développement et qui font face aux coûts de vente les plus élevés<sup>9</sup>.

Pourtant, comme le souligne le Conseil d'analyse économique, ces PME montrent des difficultés « à grandir en taille et en marché une fois leur produit développé ». Est en cause la « multiplicité d'acteurs institutionnels en France » qui « complexifie les procédures et rallonge les délais », ce qui empêche aux entreprises d'acquiescer une visibilité pour investir en France – bien que Orphan Organisations 7 souligne les efforts entrepris par l'ANSM – mais pas seulement. Les autorités françaises, HAS et CEPS

<sup>7</sup>Oriol Solà-Morales (2019), *Has OMP legislation been successful ? Yes, though the orphan drug market remains immature*, *Journal of Market Access & Health policy*, 7:1.

<sup>8</sup>Margaret Kyle, Anne Perrot, *Innovation Pharmaceutique : comment combler le retard français*, *prec. cit.*

<sup>9</sup>Oriol Solà-Morales, *Has OMP legislation been successful*, *prec. cit.*

en tête, sont victimes de leurs méthodologies qui empêchent très largement de financer l'innovation à un prix raisonnable et donc de faire bénéficier les malades de traitements contre les maladies rares.

Ces méthodologies ne sont pas adaptées à la réalité des entreprises émergentes, qui engagent de grands investissements en recherche et développement, en production et en ressources humaines mais ne développent aucun chiffre d'affaires pendant dix à quinze ans<sup>10</sup>. Ces méthodologies ne sont pas non plus adaptées à ce que sont les thérapies innovantes : des produits destinés à une population réduite, avec des contraintes fortes en termes de recueil de données populationnelles, proposés à des prix élevés justifiés par des marchés de petite taille mais également par des durées de traitement plus limitées, voire en one-shot, ce qui induit pour la société d'immenses bénéfices sur le temps long (moins de coûts d'hospitalisations, de comorbidités, de traitements associés, et des malades disposant d'une meilleure qualité

de vie)<sup>11</sup>. Ainsi, ces méthodologies, qui se heurtent à « plusieurs biais techniques » rendant « la démonstration d'efficacité et d'efficience complexe, voire impossible »<sup>12</sup> sont perçues comme symptomatiques d'un « pays où l'Assurance maladie bloque le remboursement des innovations santé, sous prétexte que le budget de la Sécu ne doit pas augmenter »<sup>13</sup>. Ces méthodologies n'apparaissent, à vrai dire, pas même comme scientifiquement justes, à défaut d'être économiquement adaptées ; des études montrent ainsi que les critères de la HAS sont très sévères<sup>14</sup>, notamment par comparaison à des grilles d'évaluation de sociétés savantes reconnues<sup>15</sup>. En outre, la manière dont les évaluations françaises conduisent à de larges problèmes d'accès aux thérapies de maladies rares entre en contradiction avec la législation européenne, qui est censée garantir l'accès au marché de ces traitements et leur mise à disposition des patients<sup>16</sup>.

Ainsi, au moment de la négociation de prix avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), et alors même

<sup>10</sup>Ansm.sante.fr, *L'AMM et le parcours du médicament*.

<sup>11</sup>*Getting Ready : Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe, Alliance for Regenerative Medicine, 2019.*

<sup>12</sup>*L'engagement du Leem pour les maladies rares, fiche n°16, Les Entreprises du Médicament (LEEM), 2020.*

<sup>13</sup>*Biotechnologies : comment relancer la France dans la course aux médicaments du XXI<sup>e</sup> siècle, Florence Pinaud, La Tribune, 27 août 2020.*

<sup>14</sup>*Claude Le Pen, Une (brève) histoire de la Commission de la transparence, Revue française des affaires sociales, 2018/3.*

<sup>15</sup>*Marc A. Rodwin, Julien Mancini, Ségolène Duran, Anne-Céline Jalbert, Patrice Viens, Dominique Maraninchi, Anthony Gonçalves, Patricia Marino, The use of « added benefit » to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004-2017, European Journal of Cancer (2021), 11-18.*

<sup>16</sup>*Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council, 16 december 1999, Recital 2.*

que certains médicaments ont obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU, ou « accès précoce » depuis le 1er janvier 2021), les entreprises OOT qui les ont conçus souffrent des modalités d'évaluation appliquées par la HAS. Ainsi, les entreprises émergentes voient leurs thérapies innovantes de lutte contre les maladies rares :

- être mécaniquement évaluées très sévèrement par la Haute autorité de santé (HAS) par l'application d'une méthodologie inadéquate
- subir, par la suite, une cascade réglementaire qui aboutit à un prix très bas lors de la négociation avec le CEPS, ce dernier étant tenu de prendre en compte les évaluations de la HAS

Un prix trop bas ne permet pas d'obtenir des ressources suffisantes pour poursuivre le développement du produit, obtenir une AMM complète et revenir vers la HAS pour une évaluation avec des données « en vie réelle ».

Cette vallée de la mort est ainsi non seulement très difficilement franchissable, mais également très longue à traverser. En moyenne, le délai d'accès aux solutions thérapeutiques (délai séparant l'AMM et la date de disponibilité pour les patients) en France est de 515 jours<sup>17</sup>. Ces résultats sont en inadéquation avec les besoins des patients comme avec ceux des entreprises, qui sont très nombreuses à échouer.

<sup>17</sup> EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey, IQVIA, May 2020.



## 2 ) DES EXEMPLES D'ÉCHECS D'ENTREPRISES

---

Les exemples ci-dessous sont des histoires vraies. Nous avons néanmoins changé le nom des entreprises et empêché autant que faire se peut que ces dernières

soient reconnaissables, notamment pour des raisons de secret des affaires ou de contentieux toujours en cours.

### EXEMPLE 1. OBR PHARMACEUTICALS

OBR Pharmaceuticals est un laboratoire pharmaceutique français créé au début des années 2000. Investi dans la lutte contre les maladies rares, ce laboratoire est un exemple de collaboration réussie avec le savoir-faire du secteur public dans une visée de transfert de l'innovation et d'accessibilité des nouvelles thérapies au plus grand nombre.

A la demande de médecins, le médicament d'OBR Pharmaceuticals est développé en commun avec un grand hôpital français dans le cadre de la maladie Z, cancer rare nécessitant la prise à forte dose d'une molécule dont la disponibilité sur le marché n'est assurée que sous une forme rendant impossible sa prise par des malades.

Ce médicament élaboré par OBR ainsi que par l'hôpital public obtient une ATU de cohorte en 2010.

En 2016, l'AMM européenne est obtenue, assortie d'engagements très coûteux pour l'entreprise, notamment la réalisation d'études d'impact environnemental, la mise en place d'une pharmacovigilance,

d'un réseau de veille, et le développement d'une nouvelle forme de ce médicament.

Dès lors, ce médicament passe sous le régime du post-ATU. Fin 2016, la HAS délivre un avis de SMR important et d'ASMR IV.

Début 2017, le CEPS propose à OBR Pharmaceuticals un prix net trois fois inférieur à celui demandé par le laboratoire, en se basant sur le même comparateur cliniquement pertinent dont les insuffisances et les impossibilités de prise par les malades ont justifié l'élaboration du médicament d'OBR.

Deux ans plus tard, le CEPS maintient sa proposition de prix. Cette proposition obligerait le laboratoire à rembourser plusieurs dizaines de millions d'euros aux comptes sociaux, correspondant à la différence entre le prix ATU et le prix de négociation avec le CEPS. Un tel prix aboutirait à la liquidation de l'entreprise, à l'arrêt de la commercialisation du médicament et des dépenses d'investissements dans les partenariats public – privé.

## EXEMPLE 2. DANUBIO

DanuBio est un laboratoire pharmaceutique européen, élaborant et mettant sur le marché des thérapies innovantes de lutte contre des maladies rares fortement invalidantes et pour lesquelles aucune autre thérapie n'existe.

Ce laboratoire a fait le choix de commercialiser elle-même une molécule à très forte valeur ajoutée en France. Ainsi, une filiale française est créée un an avant l'obtention de l'AMM européenne du médicament de DanuBio, premier produit de Biotech de ce laboratoire, premier traitement médical et seul traitement curatif de la maladie rare Y, très fortement invalidante. Ce médicament obtient les statuts Orphan Drug Designation et fast-track par l'EMA et la FDA.

Plus d'une vingtaine de patients bénéficient d'une ATU nominative gratuite pour ce traitement, qui se poursuit jusqu'à trois mois après l'obtention de l'AMM. Ce médicament ne pouvait être pris en charge en post-ATU, car il ne s'agissait pas d'un traitement chronique. Le traitement a ensuite cessé d'être disponible dans l'attente d'un accord de prix entre le CEPS et DanuBio, malgré les besoins médicaux exprimés.

Sans comparateur, le produit obtient un ASMR IV. Au moment où DanuBio et le CEPS entamaient leurs négociations, le produit était

lancé en Allemagne et en Italie. Les conditions posées par le CEPS dans la négociation, mises en miroir du différentiel d'attractivité de la France par rapport aux autres pays (absence de chiffre d'affaires pour DanuBio 22 mois après l'AMM européenne, coût d'une équipe réglementaire, médicale et d'accès au marché, conditions économiques de prix), ne permettent pas de conclure un accord.

Le produit n'est par conséquent pas lancé en France, et les patients français n'en bénéficieront pas, à la différence des autres pays européens. Quatre postes ont été supprimés. Six recrutements, qui étaient en cours, ont été annulés.

### EXEMPLE 3. PERROSPHARM

PerrosPharm est une société pharmaceutique suisse spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments innovants pour le traitement de maladies rares. L'entreprise compte plusieurs filiales en Europe et en Amérique du Nord, et plus d'une centaine d'employés.

Il y a une quinzaine d'années, PerrosPharm obtient le statut de médicament orphelin pour le médicament X, indiqué dans le traitement d'une grave pathologie héréditaire. Une demande d'autorisation d'accès au marché est effectuée il y a dix ans.

Il y a six ans, PerrosPharm obtient une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour le médicament X. Aucune alternative thérapeutique à X n'est connue dans la pathologie d'indication. L'année suivante, X obtient une AMM sous réserve de fournir des données complémentaires et un suivi des patients.

Dans la foulée, une demande de remboursement pour X est formulée à la HAS, et la prise en charge en post-ATU débute.

En 2016, le médicament X obtient un avis défavorable de la HAS au remboursement. Une étude publiée en 2020 démontrera un bénéfice

certain du médicament X dans la maladie rare d'indication, avec une amélioration de l'état de santé pour près d'un malade sur deux.

Malgré une procédure contentieuse auprès du juge administratif, la situation de l'entreprise n'évolue pas et le médicament X demeure en post-ATU.

Face à cette situation, la filiale française ferme en 2020.

### 3 ) LFSS APRÈS LFSS, DES QUESTIONS TOUJOURS EN SUSPENS

---

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 a fait aboutir une réforme profonde de l'accès précoce des médicaments. Cet accès précoce était jusqu'alors réparti en six dispositifs différents (notamment les mécanismes d'ATU, post-ATU et RTU) ; ces derniers se trouvent fusionnés en deux voies d'accès distinctes, l'accès précoce et l'accès compassionnel.

Cette réforme a apporté des avancées en matière de clarification et de simplification des mécanismes d'accès aux médicaments avant leur mise sur le marché. L'évolution est importante, et permet aux entreprises créatrices de thérapies innovantes de disposer d'une meilleure lisibilité des mécanismes légaux. Cependant, cette réforme ne répond pas aux principaux enjeux des entreprises OOT, et soulève même des questions nouvelles.

Les difficultés d'accès au marché propres aux traitements innovants contre les maladies rares resteront inchangées, car aucune prise en compte des spécificités de ces traitements de rupture n'est apportée.

Les difficultés liées au processus d'évaluation des thérapies innovantes, à l'absence de possibilité de dégagement d'un chiffre d'affaires en France, au manque de vision industrielle de notre pays en matière de maladies rares ne changent pas. De plus, la Haute autorité

de santé (HAS) se voit attribuée d'un nouveau rôle d'évaluation d'une présomption d'innovation et de préexistence de traitement « approprié », conditionnant l'accès des médicaments aux dispositifs d'accès précoces.

Le risque de voir ces critères devenir un filtre à l'innovation, au détriment des patients, est fort et soulève de nouvelles questions quant à la stratégie globale de développement de thérapies de rupture en France et de leur accès pour les patients. Car bien que les réformes soient engagées dans le sens de la lisibilité pour les acteurs économiques et de l'efficacité pour la société, l'administration ne semble vouloir les appliquer que dans le sens d'un corset budgétaire qui empêche de financer l'innovation – et donc de rendre cette dernière accessible aux malades. Des dispositifs qui étaient, à l'origine, enviés dans le monde entier deviennent l'inverse de ce pour quoi ils étaient créés, en dissuadant la mise à disposition en France de thérapies innovantes par des taux de remises et des systèmes de *capping* trop élevés.





L'ANALYSE DE OO7 SUR LE MANQUE DE POLITIQUE INDUSTRIELLE  
ENVERS LES ENTREPRISES EMERGENTES

---

## 1) FRANCE ET MALADIES RARES : UNE HISTOIRE À ENRICHIR

---

Les maladies rares ont une histoire avec la France. En effet, l'organisation de la filière maladies rares en France est exemplaire et participe à son rayonnement. A l'instar de la politique européenne, il existe ainsi un fort intérêt à tirer parti de l'organisation d'un accès au marché spécifique pour les maladies rares. En Europe, certains pays ont fait le pari réussi du continuum de la recherche à l'accès au marché, et profitent ainsi des investissements des industriels.

L'organisation des filières maladies rares en France est un exemple mondial. Mieux qu'ailleurs, l'accès des patients à un diagnostic et à des essais cliniques y est garanti, les connaissances sur les pathologies sont sans cesse améliorées en enrichissant les parcours de soins et les formations des professionnels. D'autres atouts stratégiques, comme les compétences hospitalo-universitaires ou le Health data hub contribuent à faire de la France un pays ambitieux dans la lutte contre les maladies rares. Ces dernières sont au nombre d'environ 7000, touchent 3 millions de français et sont à 95% orphelines – c'est-à-dire ne présentant pas de traitement disponible <sup>18</sup>.

La plateforme « Maladies rares » regroupe des associations (Alliance Maladies Rares, AFM Téléthon, Eurordis, ...), des services d'information des populations

vulnérables (Maladies Rares Info Services), de connaissance scientifique (Orphanet, portail européen des maladies rares et des médicaments orphelins) et de recherche (Fondation Maladies Rares). Ce formidable ensemble d'acteurs a su faire connaître la problématique spécifique des maladies rares, et a permis de donner naissance au Plan national maladies rares (PNMR). Son objectif est de partager l'innovation, en vue de permettre un diagnostic et un traitement pour chacun.

Le troisième Plan national maladies rares (PNMR3), toujours en vigueur, est impacté directement ou indirectement sur sept de ses onze axes par la mise sur le marché de nouveaux traitements. En effet, ces derniers favorisent, grâce aux différentes actions menées par les fabricants de médicaments, un effet d'entraînement à différents niveaux :

- un intérêt partagé à l'amélioration du diagnostic du fait de la disponibilité d'un traitement
- le dépôt d'une demande de remboursement auprès des autorités de santé pour l'accès au traitement
- la recherche d'une optimisation des parcours de soins autour de la communauté des acteurs de la prise en charge puis de l'ensemble des parties prenantes

<sup>18</sup>PhRMA, *A decade of innovation in rare diseases, 2015, prec. cit.*



- la conduite de la recherche et le soutien financier des équipes, des registres et de la formation
- l'identification des équipes médicales vers qui orienter les patients pour confirmer le diagnostic et initier les traitements, organisées en filières par pathologie et groupe de pathologies

Toutefois, force est de constater que des traitements ayant franchi toutes ces barrières se trouvent aujourd'hui bloqués dans une impasse en raison des barrières d'accès au marché mises en place en France. Ainsi, il manque à l'édifice de la politique nationale de maladie rare une pierre essentielle : celle d'une véritable vision industrielle au profit de l'accès au plus grand nombre à des thérapies innovantes. Partout dans le monde, des dizaines de laboratoires appuyés sur des centaines de chercheurs investissent dans le développement de solutions qui peuvent changer radicalement voire sauver la vie de centaines de milliers de patients. Sans réelle politique française en faveur de l'innovation, le continuum de prise en charge du diagnostic au traitement est rompu dans de nombreux cas, comme les exemples que nous avons développés plus haut le démontrent.

## 2) UNE NÉCESSITÉ POUR L'AVENIR : SORTIR DU DÉCLASSEMENT

---

Les nouvelles innovations thérapeutiques, qu'il s'agisse de médicaments ou de dispositifs médicaux, marqueront durablement le XXI<sup>e</sup> siècle et apporteront des progrès médicaux jamais atteints. Ces progrès médicaux correspondent non seulement à une promesse d'amélioration durable de la qualité de vie, voire de guérison, pour les malades, mais également à une transformation attendue du système de santé.

En effet, alors que le vieillissement de la population et le cumul, avec l'âge, des pathologies semble condamner à la prise de traitements chroniques coûteux pour le système de santé comme pour la qualité de vie des malades, les révolutions thérapeutiques qui s'expriment parfois en termes de guérison représentent un immense espoir. Ces innovations repensent le lien entre les malades et la médecine, car les thérapies du XXI<sup>e</sup> siècle sont adaptées à chaque malade, visent quelques populations-cibles et sont personnalisées en fonction des évolutions de la maladie propres à chaque personne. Les exemples des thérapies ciblées dans le cancer ou encore des CAR T-Cells sont ainsi éloquents. Cette individualisation des thérapies peut, si la France s'engage dans une politique réellement décloisonnée et efficace en matière de soutien à l'innovation, signer l'avènement de la médecine des « 4P » :

- participative, car mettant en avant l'ère du « patient-expert » et d'une réelle implication du malade dans son parcours de santé
- personnalisée, car adaptée à chaque malade et à son profil médical et social
- préventive, car s'intéressant aux déterminants populationnels des maladies rares et au dépistage précoce
- prédictive, car développant des solutions permettant de soigner voire de guérir d'une maladie grâce à une amélioration des connaissances scientifiques et à une vraie synergie avec l'utilisation des données de santé

L'investissement de la France dans la recherche fondamentale, dans les solutions de transferts de technologies, dans le health data hub et dans la transformation du système de santé vers plus d'implication des soignants et d'adaptation des parcours au bénéfice des malades sont autant d'atouts pour réussir ce défi de l'innovation face aux maladies rares. Le soutien de l'Union Européenne est, dans ce domaine, plus que précieux au niveau industriel, les réglementations de 1999<sup>19</sup> ayant permis une forte accélération de l'innovation thérapeutique.

Il manque, néanmoins, la transformation industrielle à

<sup>19</sup>Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil sur les médicaments orphelins.

l'échelon nationale – en effet, les pays-membres restent maîtres de ce qui permet de signer, ou non, la pérennisation d'une thérapie ou d'une entreprise sur le territoire national : la définition du panier de soins et la fixation du prix. Comme nous l'avons vu, la France ne se donne pas les moyens de terminer son édifice de lutte contre les maladies rares. Cet abandon de l'attractivité industrielle empêche un effet d'entraînement à plusieurs niveaux :

- Les malades n'ont pas accès, en France, à des thérapies de rupture qui pourraient leur apporter une amélioration significative de leur qualité de vie voire une guérison
- Le continuum de la recherche n'est pas assuré et les entreprises innovantes n'investissent que peu en recherche et développement en France, alors même que l'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs qui investissent le plus en la matière<sup>20</sup> et que ces jeunes entreprises sont l'avenir de cette industrie
- Les pays plus attractifs en matière d'innovation pharmaceutique « aspirent » les talents français formés dans notre excellent système d'enseignement supérieur<sup>21</sup>
- Couplé à l'absence de vision pluriannuelle des dépenses d'assurance-maladie, cet

abandon empêche les gains médico-économiques et sociétaux lié à la « déchronicisation » de certaines maladies

- L'absence de pérennisation de biotechs françaises ou d'installations de filiales empêche la création d'emplois, de valeurs ou encore le versement de prélèvements obligatoires
- La réputation délétère de la France en matière de soutien à l'innovation s'exporte et a des effets de long terme sur l'attractivité du pays et poussent des entreprises à renoncer à s'installer dans l'hexagone sans même y avoir enclenché des démarches

<sup>20</sup>Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Institut Montaigne, Rapport, Septembre 2019.

<sup>21</sup>'Humiliation' : French see Covid-19 vaccine flops as sign of decline, France 24, 26 janvier 2021.

### 3) DES EXEMPLES EUROPÉENS QUI MARCHENT

---

D'autres pays ont opté pour des dispositifs plus ouverts, afin de répondre à cette problématique qui empêche les patients d'avoir accès à un traitement qui constitue bien souvent la seule solution thérapeutique disponible.

L'Italie a une forte volonté de permettre à sa population l'accès à des solutions thérapeutiques innovantes. Dans cette optique, ce pays a créé le Fond des médicaments innovants accompagné d'avantages réglementaires et financiers pour les entreprises. Ce fond représente une enveloppe de 1 Md€ comportant deux volets de 500 M€ pour les médicaments innovants et de 500 M€ pour les médicaments oncologiques innovants. L'accès à ces avantages est obtenu à la suite d'une évaluation de la reconnaissance de l'innovation par le nouvel algorithme de l'AIFA<sup>22</sup> (Agenzia Italiana del Farmaco : Agence italienne du Médicament). Cet algorithme repose sur trois éléments fondamentaux : le besoin thérapeutique, la valeur thérapeutique ajoutée et la robustesse des études cliniques.

Pour les médicaments indiqués dans les maladies rares, l'évaluation de la qualité de preuve tient compte de la difficulté objective de mener des études cliniques de référence et de la puissance adéquate. La solution thérapeutique, en sortie d'algorithme<sup>23</sup>, peut obtenir le statut

d'innovant, d'innovation potentielle ou de non-innovant. L'obtention du statut d'innovant permet durant une période de 36 mois au chef de file d'une classe thérapeutique d'être financé par le fond des médicaments innovants, d'être exempté du mécanisme de clause de sauvegarde et d'être inclus sur l'ensemble des régions pour un référencement prioritaire. Le statut d'innovation potentielle ne dure que 18 mois.

L'Ecosse, également, est une nation favorisant l'accès aux solutions thérapeutiques. À la suite du bilan « *Review of Access to New Medicines* »<sup>24</sup>, une nouvelle voie d'accès aux médicaments ultra-orphelins, plus rapide et adaptée, a été mise en place dès octobre 2018<sup>25</sup>. Elle permet la mise à disposition de solutions thérapeutiques répondant à un besoin médical non couvert dans le domaine des maladies rares et ultra-rares pour une durée de trois ans avant une réévaluation comprenant la présence de données en vie réelle pour une prise en charge de droit commun par le National Health Service (NHS) écossais, équivalent de l'Assurance maladie. Durant cette période de trois ans, la solution est prise en charge par le NHS de façon dérogatoire. Des critères conditionnent le passage par cette voie d'accès dédiée aux maladies ultra-rares, la société pharmaceutique doit :

- valider le statut de traitement

<sup>22</sup> Classification de l'innovation en Italie : <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-criteri-per-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi>

<sup>23</sup> Algorithme évaluant l'innovation en Italie : <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>

<sup>24</sup> Bilan « *Review of Access to New Medicines* » [https://www.gov.scot/publications/review-access-new-medicines/pages/1/Dr\\_Montgomery,\\_décembre\\_2016](https://www.gov.scot/publications/review-access-new-medicines/pages/1/Dr_Montgomery,_décembre_2016)

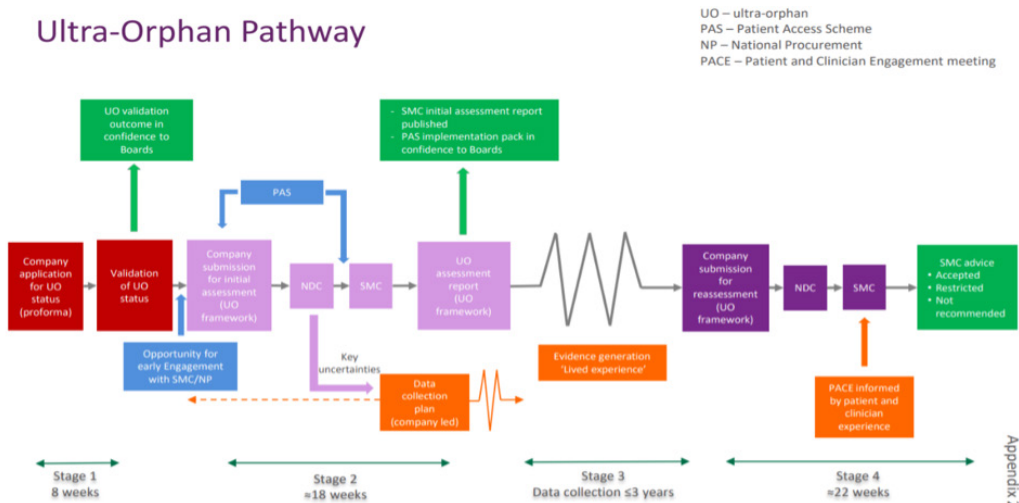
<sup>25</sup> Mise en place d'une nouvelle voie d'accès pour les traitements des maladies et conditions rares et ultra-rares : <https://news.gov.scot/news/treatments-for-rare-conditions>

ultra-rare selon le Scottish Medicines Consortium (SMC), équivalent de la Haute Autorité de Santé en France

- déposer une demande d'évaluation complète (clinique et médico-économique) de la solution thérapeutique par le SMC
- fournir un Patient Access Scheme (PAS) validé par le Patient Access Scheme Assessment group (PASAG)
- assurer et soutenir la collecte des données de vie réelle en répondant aux exigences

de robustesse de preuves permettant la seconde évaluation (évaluation définitive)

La procédure<sup>26</sup> permettant l'accès à ce nouveau mécanisme d'évaluation des solutions thérapeutiques rares et ultra-rares ainsi que les délais d'évaluations sont présentés ci-dessous :



<sup>26</sup> Guidance to Submitting Companies for Completion of New Product Assessment Form (NPAF), Supplement for medicines for extremely rare conditions (ultra-orphan medicines),



DÉBOUCHÉ : UN MODÈLE ÉCONOMIQUE 007 AMBITIEUX ET  
SOUTENABLE

---

## 1) UNE AMBITION POUR LES PATIENTS, LA FRANCE ET L'INDUSTRIE

---

L'objectif de OO7 est de promouvoir un modèle économique fondé sur un accompagnement spécifique de moyen terme permettant :

- la mise à disposition pour les patients français de solutions thérapeutiques innovantes
- la réflexion autour de nouveaux modèles organisationnels et économiques
- la construction d'un tissu industriel actif, proposé à la R&D dans les maladies rares
- la création de partenariats de recherche en France, au plus haut niveau mondial
- la concordance dans les évaluations européenne et française
- la dynamisation et la création d'emplois à forte valeur ajoutée
- l'amélioration de la balance commerciale de la France
- la consolidation de l'influence de la France en Europe dans le domaine de l'innovation en santé
- la reprise de la maîtrise stratégique sur le développement d'outils liés au numérique et au big data

En effet, en matière de lutte contre les maladies rares, la France fait face à un paradoxe ; elle fait figure d'exemple en matière de recherche et d'organisation des soins, mais peine à mettre rapidement sur le marché (et donc à disposition des patients) les médicaments qui ont fait l'objet d'essais cliniques sur son

territoire.

L'objectif de OO7 est d'améliorer la performance de la France en matière d'accès à l'innovation, objectif qui dépasse le cadre de l'Ondam (Objectif national de dépenses de l'assurance maladie) et tient davantage d'une politique d'Etat pluriannuelle. En matière d'innovation dans la lutte contre les maladies rares, les objectifs ne sont pas uniquement sanitaires mais également économiques et industriels ; or, les ressources contraintes de l'Ondam semblent insuffisantes pour créer les conditions de la croissance, et n'ont pas vocation à financer l'investissement dans les acteurs économiques.

Orphan Organisation 7 souhaite donc poser les bases d'un investissement pérenne et maîtrisé pour l'Etat et d'une aide ponctuelle pour les entreprises éligibles au dispositif. L'objectif posé ici est de leur octroyer pour une période courte et déterminée les moyens de se développer pour offrir :

- aux patients les meilleures solutions thérapeutiques possibles sur des besoins médicaux non couverts
- à la France un retour sur investissement industriel et un rayonnement international sur l'innovation



## 2) UN MODÈLE CONCRET, AMBITIEUX ET SOUTENABLE

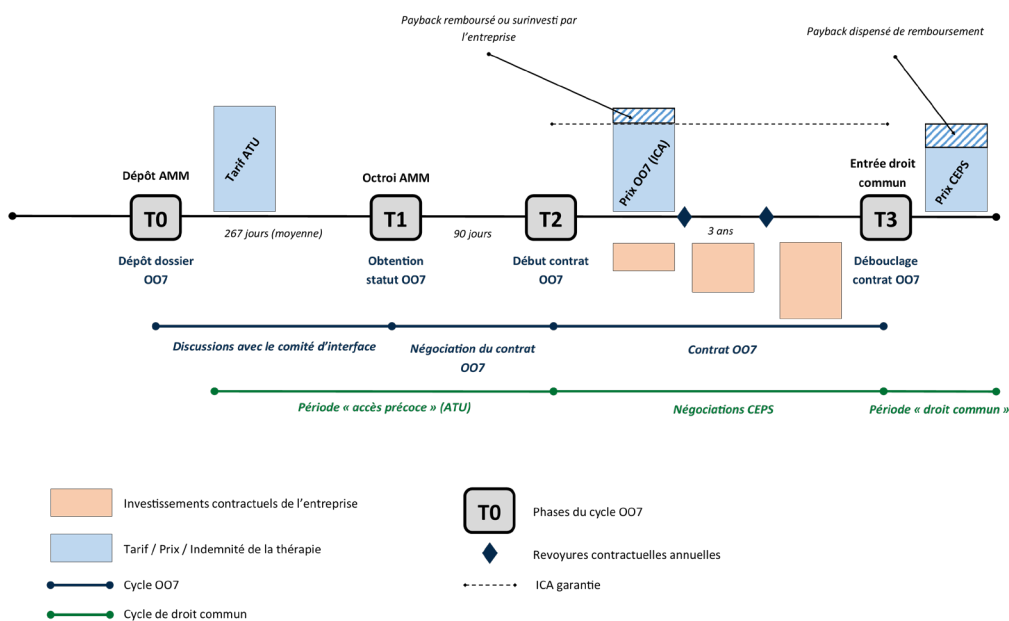
Le modèle prôné par OO7 vise à instaurer, par la contractualisation, la confiance entre autorités publiques et entreprises innovantes. Cette confiance n'est possible que si les deux parties s'entendent sur des garanties mutuelles, qui leur permettent d'obtenir une visibilité à long terme.

Le mécanisme imaginé par Orphan Organisations 7 serait un dispositif dédié, dans un premier temps, aux entreprises innovantes du secteur des maladies rares. Ce dispositif serait géré par un comité d'interface représentant l'ensemble des parties prenantes intéressées à la fois par les questions de santé et d'organisation des soins mais également de soutien à la recherche et à l'attractivité. Ce comité ferait office de guichet unique, permettant

d'accompagner les entreprises françaises et étrangères vers l'accès au marché français.

L'outil principal de ce dispositif consiste en un contrat, négocié entre le comité d'interface et l'entreprise. Ce contrat, bien entendu conditionné à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché et à la démonstration d'un SMR par les autorités scientifiques, permettrait à l'État et à l'entreprise de s'accorder sur des garanties économiques réciproques pendant toute la durée du contrat, à savoir :

- pour l'État, un certain montant d'investissements en France
- pour l'entreprise, une garantie de prix européen et une dispense de payback lors de l'arrivée post-contrat de la thérapie dans le droit commun.



## Déroulement chronologique du modèle OO7

- [T0] : Au moment du dépôt de la demande d'AMM auprès de l'EMA, voire avant, l'entreprise OO7 s'engage également dans le dépôt d'un dossier de demande de prise en charge spécifique OO7. La demande est évaluée par un comité d'interface composé du Ministère de l'Économie, de la DG Trésor, du Ministère de la Recherche, de l'ANSM et du Ministère en charge de l'Industrie.
- Les rencontres commencent avec le comité d'interface au sujet du contenu du futur contrat OO7. 267 jours (en moyenne) séparent le dépôt de la demande d'AMM de son octroi.
- [T1] : Lorsque l'AMM est octroyée par l'EMA, l'entreprise OO7 obtient son « Statut OO7 », conditionné à l'obtention de critères connus d'avance : désignations (Orphan, PRIME, ...), modèle économique (plafond de chiffre d'affaires ou de thérapies déjà présentes sur le marché, ...), etc.
- S'ensuit une période de 90 jours pendant laquelle le comité d'interface et l'entreprise doivent terminer leurs négociations sur leurs garanties mutuelles (voir ci-dessous).
- [T2] : A cet instant, le débouclage du système d'accès précoce (anciennement « ATU ») s'effectue, au profit de la signature du contrat OO7. Le payback lié au différentiel entre le prix ATU et le prix OO7 fait l'objet d'un remboursement « classique » ou d'un surinvestissement contractuel de l'entreprise. Ce contrat prévoit une Indemnité Contractuelle d'Attractivité<sup>27</sup>, en contrepartie d'engagements d'investissements par l'entreprise en France, également pour la durée du contrat<sup>28</sup>.
- Lors de la durée du contrat (environ trois ans), les garanties mutuelles de l'État et de l'entreprise sont les suivantes :
  - L'État garantit pour trois ans un prix OO7 à l'entreprise et la dispense de payback entre le prix OO7 et le futur prix « droit commun »
  - L'entreprise garantit à l'État qu'un certain montant de son chiffre d'affaires sera investi en France
  - Pendant la durée du contrat, ce dernier est l'objet de revoyures annuelles concernant le montant du chiffre d'affaires lié à la thérapie, le montant de l'investissement ou encore la population-cible, enrichies de données de vie réelle.
- Pendant la durée du contrat

<sup>27</sup>L'Indemnité Contractuelle d'Attractivité (ICA) est le tarif de la thérapie innovante négociée entre l'État et l'entreprise en fonction notamment des prix européens de la thérapie constatés. L'ICA est garantie par l'État à l'entreprise pour toute la durée du contrat, en contrepartie d'investissements de l'entreprise en France.

<sup>28</sup>Ces investissements peuvent être effectués par l'entreprise directement dans le cadre de son développement en France (embauches, création d'usine, ...) ou consister en un investissement dans un Fonds Contractuel d'Attractivité (FCA) servant à booster l'attractivité de la France en santé et dans les maladies rares (continuum de recherche, développement de start-ups, ...).

également, l'entreprise et le CEPS débutent leurs négociations en vue d'une intégration dans le droit commun – la HAS réalise ainsi, pendant le contrat, son évaluation d'Amélioration du Service Médical Rendu, selon des modalités qui doivent tenir compte de la spécificité des maladies orphelines (taille de population, méthodes d'évaluation, absence d'alternative thérapeutique validée).

## Les avantages du modèle

Les patients bénéficient d'un accès à des traitements innovants à forte valeur ajoutée dans des maladies rares, au même titre que les autres citoyens européens, traitements permettant a minima une forte amélioration de la qualité de vie voire une guérison.

L'État bénéficie d'importants investissements en France qui offrent des apports bénéfiques pour l'écosystème des maladies rares, l'accès des malades à des traitements innovants, le développement d'emplois à forte valeur ajoutée et l'attractivité du pays. En outre, ces investissements permettent d'importantes retombées fiscales et la reconstitution d'une attractivité et d'une souveraineté pharmaceutiques fortes.

Les entreprises bénéficient d'une visibilité et d'une confiance en l'avenir qu'elles ne trouvent pas avec le système actuel. Cette visibilité et cette confiance permettent davantage d'investissements en France, la pérennisation de filiales, de partenariats avec des équipes de recherche publiques et des associations de malades.

Ce modèle économique présenterait, de surcroît, l'avantage de répondre à de nombreux manques constatés dans plusieurs études<sup>29</sup> concernant l'innovation

pharmaceutique en France :

- permettre l'évolution des prix des thérapies en fonction de bases de données de vie réelle
- assurer une prise en charge des thérapies innovantes au plus près de leur mise sur le marché
- contribuer à l'avènement d'un écosystème français d'innovation pharmaceutique

<sup>29</sup>Notamment *Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir*, Institut Montaigne, prec. cit. ou encore *Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français*, Conseil d'analyse économique, prec. cit.



[WWW.ORPHANORGANISATION7.ORG](http://WWW.ORPHANORGANISATION7.ORG)  
[CONTACT@ORPHANORGANISATION7.ORG](mailto:CONTACT@ORPHANORGANISATION7.ORG) – 06 62 02 34 60

OO7 est un think tank de nile



[www.nile-consulting.eu](http://www.nile-consulting.eu)  
65, rue Galande 75005 Paris