



COMMISSION EUROPÉENNE
DIRECTION GÉNÉRALE SANTÉ ET PROTECTION DES CONSOMMATEURS

Direction C – Santé publique et évaluation des risques
C2 - Informations sur la santé

CONSULTATION PUBLIQUE

LES MALADIES RARES: UN DÉFI POUR L'EUROPE

Ce document ne constitue pas une prise de position officielle de la Commission européenne. Il s'agit d'un outil permettant de connaître l'avis des parties intéressées sur une proposition préliminaire. Les suggestions contenues dans ce document ne préjugent pas de l'existence, de la forme et du contenu d'une éventuelle proposition future de la Commission européenne.

Les réponses à cette consultation ne doivent pas se limiter aux questions soulevées dans le présent document

1. CONTEXTE

Les maladies rares (MR) sont des maladies qui entraînent une menace pour la vie ou une invalidité chronique et qui présentent une faible prévalence et un haut degré de complexité. La plupart d'entre elles sont des maladies génétiques, les autres étant notamment des formes rares de cancers, des maladies auto-immunes, des malformations congénitales, des maladies infectieuses et des intoxications. Ces maladies requièrent une approche globale basée sur des efforts combinés particuliers pour lutter contre une morbidité ou une mortalité précoce évitable et pour améliorer la qualité de la vie ou le potentiel socio-économique de l'individu.

- Un **programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, y compris celles d'origine génétique**, a été adopté pour la période allant du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2003¹. Selon la définition de ce programme, une prévalence est dite faible lorsque la maladie touche **moins de 5 personnes pour 10 000** dans l'Union européenne.
- Si ce taux de 5 pour 10 000 paraît peu élevé, il correspond, pour chaque maladie, à environ **246 000 personnes dans l'Union européenne des Vingt-sept**.
- D'après les connaissances scientifiques actuelles, on estime qu'il existe **entre 5 000 et 8 000 maladies rares différentes** qui touchent, à un moment donné de sa vie, entre 6 et 8 % de la population totale de l'UE. En d'autres termes, **environ 15 millions** de citoyens de l'Union européenne (UE-27) souffrent ou souffriront un jour d'une maladie rare.
- Selon la littérature médicale existante², moins de 100 maladies rares présentent une prévalence tournant autour du seuil de 5 pour 10 000, comme le syndrome de Brugada, le syndrome de Guillain-Barré, la sclérodémie ou les anomalies du tube neural. La plupart des MR sont très rares et ne touchent qu'une personne pour 100 000 ou moins, comme l'hémophilie, le sarcome d'Ewing, la dystrophie musculaire de Duchenne ou la maladie de Von Hippel-Lindau. Des milliers de MR ne touchent que quelques patients en Europe, comme la maladie de Pompe, l'hémiplégie alternante ou le syndrome d'On dine. Les patients souffrant de **maladies très rares**, ainsi que leurs familles, sont particulièrement isolés et vulnérables.
- Ces maladies présentent également une grande diversité quant à **l'âge auquel les premiers symptômes apparaissent**: la moitié des maladies rares apparaissent à la naissance ou pendant l'enfance (comme le syndrome de Williams, le syndrome de Prader-Willi ou le rétinoblastome). L'autre moitié apparaît à l'âge adulte (comme la maladie de Huntington, la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou la sclérose latérale amyotrophique).
- La plupart des MR sont des **maladies génétiques**, mais elles peuvent également être liées à une exposition à des **agents environnementaux** pendant la grossesse ou plus tard, souvent associée à un terrain génétique particulier. Certaines sont des formes ou des complications rares de maladies courantes.
- **Les MR se différencient également par leur degré de gravité et d'expression**. L'espérance de vie des patients atteints de MR est significativement réduite. Certaines de ces maladies sont complexes, dégénératives et entraînent une invalidité chronique, tandis que d'autres sont compatibles avec une vie normale si elles sont diagnostiquées à temps et si

¹ Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil, du 29 avril 1999, portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003).

² Prévalence des maladies rares: Une enquête bibliographique 2007 - Orphanet.

elles sont prises en charge et traitées d'une manière appropriée. Elles affectent les capacités physiques, mentales, comportementales et sensorielles et provoquent des handicaps. Plusieurs handicaps coexistent souvent, ce qui entraîne de nombreuses conséquences fonctionnelles (désignées sous le terme de «polyhandicap» ou «plurihandicap»). Ces handicaps renforcent le sentiment d'isolement, pourraient constituer une **source de discrimination** et réduire toute possibilité éducative, professionnelle et sociale.

- **Des phénomènes relativement courants peuvent dissimuler les maladies rares**, par exemple, l'autisme (principal symptôme du syndrome de Rett, du syndrome du X fragile, du syndrome d'Angelman, de la phénylcétonurie adulte, de la maladie de Sanfilippo, etc.) ou l'épilepsie (la sclérose tubéreuse, le syndrome de Shokeir, le syndrome de Dravet, etc.). De nombreux phénomènes décrits dans le passé comme des symptômes cliniques, comme la déficience mentale, l'infirmité motrice cérébrale, l'autisme ou la psychose, sont des manifestations de maladies rares dissimulées. Un grand nombre de cancers, et notamment toutes les formes de cancers qui touchent les enfants, sont des maladies rares, comme le sont également la plupart des malformations congénitales.
- La **recherche** sur les maladies rares s'est avérée très utile pour comprendre le mécanisme de maladies courantes comme l'obésité ou le diabète, étant donné qu'elles représentent un modèle de dysfonctionnement d'un processus biologique. Elle a également joué un rôle essentiel dans l'identification de la plupart des gènes humains découverts jusqu'ici et elle est à l'origine d'un quart des nouveaux médicaments commercialisés dans l'UE (**médicaments orphelins**). Cependant, la recherche dans ce domaine n'est pas seulement insuffisante, elle est également éparpillée dans différents laboratoires de l'Union. Dans des conditions de marché normales, l'industrie pharmaceutique rechigne à investir dans des médicaments et des dispositifs médicaux destinés à des maladies rares en raison du marché très limité que représente chaque maladie. Cela explique pourquoi les maladies rares sont également appelées «**maladies orphelines**»: elles sont «orphelines» de la recherche et des intérêts commerciaux, ainsi que des politiques de santé publique.
- Bien que les maladies rares contribuent largement à la morbidité et à la mortalité, elles sont absentes des systèmes d'information sur les soins de santé, en raison de l'inexistence de **systèmes de codification et de classification** appropriés.
- **L'absence de politiques spécifiques pour les maladies rares** et le manque de connaissances à leur sujet se traduisent par des retards de diagnostic et par des difficultés à accéder aux soins. Cela donne lieu à des traumatismes physiques, psychologiques et intellectuels supplémentaires, parfois à la naissance de fratries atteintes, à la prescription de traitements inappropriés, voire néfastes, et à une perte de confiance dans le système des soins de santé. Cependant, certaines maladies rares sont compatibles avec une vie normale si elles sont diagnostiquées à temps et si elles sont prises en charge d'une manière appropriée.
- L'intérêt pour les maladies rares est un **phénomène relativement récent** dans la plupart des États membres de l'UE. Jusqu'à il y a peu, les autorités chargées de la santé publique et les responsables politiques ne prêtaient guère d'attention à ces défis, parce que les débats étaient fragmentés entre les différentes maladies et que l'existence de problèmes communs à toutes ces maladies n'était pas reconnue.
- Les services de santé nationaux chargés du diagnostic, du traitement et de la réadaptation des personnes souffrant de maladies rares présentent des différences importantes du point de vue de la disponibilité et de la qualité. Les citoyens des différents États membres et/ou des différentes régions d'un même État ont un **accès inégal** aux services spécialisés et aux

médicaments orphelins. Quelques États membres ont réussi à résoudre certains des problèmes posés par la rareté des maladies, alors que d'autres n'ont pas même encore envisagé de solutions.

2. CADRE DE L'ACTION COMMUNAUTAIRE

- La **légitimité d'une action communautaire dans le domaine des maladies rares** apparaît clairement lorsqu'on combine le principe de subsidiarité (*«L'Union n'agit – sauf pour les domaines de sa compétence exclusive – que lorsque son action est plus efficace qu'une action entreprise au niveau national, régional ou local»*) avec la base juridique d'une action communautaire dans le domaine de la santé publique, l'article 152, qui dispose: *«Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté. L'action de la Communauté, qui complète les politiques nationales, porte sur l'amélioration de la santé publique et la prévention des maladies et des affections humaines ainsi que des causes de danger pour la santé humaine.»*
- La stratégie communautaire dans le domaine des maladies rares est également liée à la mise en œuvre de **valeurs européennes**, telles que la lutte contre la discrimination, y compris celle liée à des handicaps, et la protection des droits de l'homme.
- Les spécificités des maladies rares – le nombre restreint de patients et l'insuffisance des connaissances et des compétences nécessaires – font d'elles un **domaine unique présentant une très forte valeur ajoutée européenne**. Il n'existe probablement pas d'autre domaine de santé publique où la collaboration entre les 27 approches nationales pourrait être aussi efficace et utile que dans celui des maladies rares. Ce fait est reconnu par les décideurs politiques tant nationaux qu'européens, ainsi que par toutes les parties concernées (exagération). La nécessité de rassembler les moyens très limités qui existent pourrait être mieux prise en compte d'une manière coordonnée qu'à l'échelon de l'UE.
- La **recherche** dans le domaine des maladies rares requiert une collaboration entre des équipes relevant de différentes disciplines et un accès aux données et au matériel biologique collectés au niveau de l'UE pour disposer d'échantillons de taille adéquate. Les **projets de recherche collaborative** et les **projets de coordination** revêtent une importance particulière dans ce domaine, de même que la création d'**infrastructures** communes: registres, bases de données, dépôts d'archives et plates-formes techniques.
- Les patients atteints d'une maladie rare ont le **droit de bénéficier des services de prévention, de diagnostic et de traitement, comme tout autre patient**. Le développement d'une **collaboration européenne pour la prestation de soins de santé** et de services médicaux aux patients atteints de maladies rares procurera des avantages considérables aux citoyens européens:
 - en compensant le manque d'expérience des professionnels face aux maladies rares;
 - en améliorant l'accès des citoyens de l'UE aux traitements qui nécessitent une concentration ou une mise en commun particulière des moyens (infrastructures et connaissances) ou des compétences;
 - en augmentant les chances de réussite pour les patients grâce à l'échange de compétences et de moyens;
 - en assurant une utilisation rentable des moyens en les concentrant là où ils sont nécessaires;

- en facilitant l'échange de connaissances et l'offre de formation aux professionnels de la santé;
 - en servant de critères de référence pour permettre de développer et d'étendre les bonnes pratiques dans toute l'Europe;
 - en aidant les pays ne disposant pas de moyens suffisants dans le secteur des soins de santé à offrir une gamme complète de services spécialisés de la plus haute qualité.
- Plus de 2 000 maladies rares peuvent être diagnostiquées grâce à un **test biologique**. Compte tenu du grand nombre de maladies et de la nécessité d'élaborer et de valider un ensemble d'essais diagnostiques spécifique à chacune d'elles, aucun pays ne peut, à lui seul, offrir tous les examens biologiques nécessaires.
 - L'accès à l'information est un droit absolu. La diffusion d'**informations exactes** sur les milliers de maladies rares, adaptées aux besoins des professionnels de la santé, des patients et de leur famille, est un défi qui ne peut être relevé qu'à l'échelle de l'Union européenne, même si des traductions dans les langues nationales et une adaptation aux différents systèmes nationaux de soins de santé sont nécessaires.
 - De nombreuses MR sont extrêmement rares. Les **familles isolées** devraient être mieux informés des services appropriés disponibles. Cet objectif n'en sera que mieux atteint au niveau européen à l'aide d'outils appropriés, tels que des services en ligne sur internet et des services d'assistance téléphonique.

3. ACTIONS PASSES ET ACTUELLES DANS LE DOMAINE DES MALADIES RARES

Sur la base de l'article 152, un **programme d'action communautaire relatif aux maladies rares**, y compris celles d'origine génétique, a été adopté pour la période allant du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2003. L'objectif de ce programme était de contribuer, en coordination avec d'autres mesures communautaires, à assurer un niveau élevé de protection de la santé pour les maladies rares. En tant que premier effort de l'UE en la matière, une attention particulière a été accordée à l'amélioration des connaissances et de l'accès à l'information sur ces maladies.

Les maladies rares constituent désormais une des priorités du **programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2003-2008)**³. Dans ses programmes de travail visant à mettre ce programme en œuvre, la DG Santé et protection des consommateurs a arrêté les grandes lignes d'action suivantes:

- l'appui aux réseaux d'information sur les maladies rares et au développement de bonnes pratiques. Pour ce qui est des projets relatifs aux maladies rares et comme critère général, la DG Santé et protection des consommateurs accorde la priorité aux réseaux généralistes qui centralisent des informations sur un maximum de maladies rares – et non sur une maladie spécifique – afin d'améliorer l'information, le suivi et la surveillance;
- la création d'une structure consultative européenne, la task-force sur les maladies rares (assistée par un secrétariat scientifique)⁴, en tant que référence européenne pour l'échange des bonnes pratiques;
- la coordination des travaux contenus dans le programme de santé publique avec les travaux de recherche entrepris dans les 6^e et 7^e programmes-cadres.

³ Décision n° 1786/2002/CE du Parlement européen et du Conseil, du 23 septembre 2002, portant adoption d'un programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2003-2008).

⁴ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_5_fr.htm.

Les maladies rares demeureront au cœur du nouveau programme de santé publique (2008-2013). La position commune adoptée par le Conseil le 22 mars 2007 en vue de l'adoption d'une **décision du Parlement européen et du Conseil établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2007-2013)**⁵ dispose au point 2.2.2 de l'annexe: *«Promouvoir des mesures de prévention des maladies graves qui pèsent lourdement dans la charge globale de morbidité dans la Communauté ainsi que des maladies rares, lorsque des mesures prises au niveau communautaire contre leurs facteurs déterminants peuvent apporter une importante valeur ajoutée aux efforts entrepris au niveau national.»*

Le document de travail des services de la Commission qui accompagne le **Livre blanc «Ensemble pour la santé: une approche stratégique pour l'UE 2008-2013»**⁶ identifie également les maladies rares comme une priorité.

La Communauté européenne met également en œuvre une **politique** concernant les médicaments orphelins, sous la responsabilité de la DG ENTR et de l'EMEA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments). Le **règlement sur les médicaments orphelins** (règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins⁷) définit les critères de désignation des médicaments orphelins dans l'UE et décrit les mesures d'incitation (exclusivité commerciale pendant 10 ans, assistance à l'élaboration de protocoles, accès à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, etc.) visant à encourager la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies rares. La législation pharmaceutique communautaire est venue compléter cette politique en 2003 en imposant une procédure communautaire centralisée d'autorisation de mise sur le marché pour tous les médicaments orphelins.

En 2000, un comité des médicaments orphelins (COMP)⁸ a été créé au sein de l'EMEA afin d'examiner les demandes de **désignation en tant que médicament orphelin** émanant de personnes ou d'entreprises souhaitant concevoir des médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir ou traiter des maladies rares.

Depuis sept ans, la Commission européenne, l'EMEA et les États membres proposent à l'industrie pharmaceutique des incitations à la recherche, au développement et à la mise sur le marché de tels médicaments, notamment dans les domaines du cancer, des troubles du métabolisme, de l'immunologie, ainsi que des affections cardiovasculaires et respiratoires. Dans les conditions normales du marché, ces médicaments n'auraient jamais vu le jour. La Commission est tenue de publier un inventaire détaillé de toutes ces mesures d'incitation. Jusqu'ici, elle a publié deux rapports, l'un en 2002 et l'autre en 2006. Le dernier rapport, publié le 26 juin 2006 par la DG Entreprises et industrie, montre que **la politique de l'UE en faveur des médicaments orphelins porte ses fruits** et qu'elle est une des politiques communautaires les plus réussies. Entre avril 2000 et août 2007, l'EMEA a reçu plus de 740 demandes de désignation de médicaments orphelins. Depuis juillet 2007, plus de 40 **nouveaux médicaments orphelins** pour le traitement de plus de 40 maladies rares entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, quelque 500 autres médicaments ont déjà été désignés comme orphelins par le COMP, mais sont encore soumis à des essais cliniques. Le rapport⁹ détaille également les mesures d'incitation prises jusqu'à présent au niveau national. La situation varie fortement d'un État membre à l'autre,

⁵ Proposition modifiée de décision du Parlement européen et du Conseil établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2007-2013) COM(2006) 234 final.

⁶ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_overview/strategy/health_strategy_fr.htm.

⁷ Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

⁸ Voir <http://www.emea.europa.eu/htmls/general/contacts/COMP/COMP.html>.

⁹ Voir http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory_2006_08.pdf.

certaines mettant davantage l'accent sur le soutien de la poursuite de la recherche (comme l'Espagne ou l'Allemagne, par exemple) et d'autres sur la prestation des soins de santé et sur les centres spécialisés (pays scandinaves, Danemark, Italie). Un seul pays (la France) a adopté une approche globale des maladies rares, en développant un plan d'action national pour la période 2005-2008. Toutefois, **certains États membres ne garantissent pas encore le plein accès à tous les médicaments orphelins autorisés.**

Des projets de recherche sur les maladies rares sont soutenus dans le cadre des **programmes-cadres communautaires pour la recherche et le développement technologique**¹⁰. Dans le programme cadre actuel (qui est le 7^e PC), le thème «Santé», qui est un des dix thèmes proposés dans le cadre du programme spécifique «Coopération», a pour but de soutenir la coopération transnationale sous toutes ses formes au sein de l'Union et au-delà, d'améliorer la santé des citoyens européens et de renforcer la compétitivité et la capacité d'innovation des entreprises européennes travaillant dans le secteur de la santé, tout en traitant de problématiques générales relatives à la santé. Le programme portera en priorité sur la recherche translationnelle (transposition des résultats de la recherche fondamentale en applications cliniques, y compris la validation scientifique de résultats expérimentaux), sur le développement et la validation de nouveaux traitements, sur la promotion de la santé et sur la prévention des maladies (y compris pour les enfants), sur le vieillissement sans altération grave de la santé, sur l'amélioration des outils de diagnostic et des technologies médicales, ainsi que sur la mise en place de systèmes de santé durables et efficaces. En ce qui concerne la recherche sur les maladies rares, l'accent sera placé sur des études paneuropéennes d'histoire naturelle, sur la physiopathologie et sur la mise au point d'interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques.

Le projet **ERA-NET**, soutenu dans le cadre du 6^e PC, est consacré aux maladies rares (E-Rare)¹¹ et, plus particulièrement, à l'élaboration d'activités transnationales conjointes (étude des programmes nationaux, identification des manquements et des chevauchements entre les programmes et les activités de recherche menés au niveau national sur les maladies rares). E-Rare prévoit d'instaurer une **coopération longue et durable entre les États membres partenaires**, de coordonner les programmes de recherche nationaux pour éviter la fragmentation de la recherche dans le domaine des maladies rares et pour promouvoir des approches interdisciplinaires, d'harmoniser et de développer des synergies entre les programmes de recherche nationaux et/ou régionaux des différents pays participants, de développer une politique commune en matière de recherche dans le domaine des maladies rares et de maintenir la compétitivité de la recherche européenne par rapport à la celle menée dans ce domaine dans d'autres régions du globe, notamment en Amérique du Nord ou en Asie.

La DG Santé et protection des consommateurs a créé le «groupe de haut niveau sur les services de santé et les soins médicaux» afin de faire progresser les recommandations issues du processus de réflexion sur la mobilité des patients. Un des groupes de travail de ce groupe de haut niveau s'occupe des **réseaux de référence des centres spécialisés dans les maladies rares**. En 2006, la task-force sur les maladies rares a présenté au groupe de haut niveau un rapport intitulé «*Contribution to policy shaping: For a European collaboration on health services and medical care in the field of rare diseases*»¹² (Contribuer à la définition des politiques: pour une collaboration européenne dans le domaine des services de santé et des soins médicaux concernant les maladies rares), qui propose une mise à jour des informations concernant les centres de référence existant en Europe. Ce rapport décrit en détail l'utilisation du concept des centres de référence en Europe ainsi que les fonctions respectives. Les

¹⁰ Voir http://cordis.europa.eu/fp7/home_fr.html.

¹¹ Voir <http://www.e-rare.eu/cgi-bin/index.php>.

¹² Voir http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_fr.htm.

programmes de travail 2006 et 2007 pour la mise en œuvre du programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique ont notamment défini comme priorité la mise en place de réseaux européens de centres de référence pour les maladies rares. Plusieurs projets pilotes répondant à cette priorité ont été sélectionnés pour bénéficier d'un financement¹³ (dans les domaines de la fibrose kystique, des troubles hémorragiques rares, du déficit en alpha-1-antitrypsine, des porphyries, de la dysmorphologie, du lymphome hodgkinien chez l'enfant, de l'histiocytose et des maladies neurologiques chez l'enfant).

En ce sens, l'article 16 de la **proposition de la directive du Parlement européen et du Conseil sur les services de santé**¹⁴ dispose que: *«Les États membres, en étroite coopération avec la Commission, facilitent le développement des réseaux de référence européens afin de fournir des soins de santé de qualité et d'un rapport coût-efficacité satisfaisant aux patients atteints de maladies nécessitant une concentration particulière des ressources ou de l'expertise».*

RESPONSABILISATION DES PATIENTS

La Banque mondiale définit la responsabilisation comme *«le processus d'accroissement de la capacité des individus ou groupes à faire des choix et à transformer ces choix en actions et en résultats souhaitables»*. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a décrit ce concept comme *«une condition essentielle à la santé»* et *«un partenariat proactif et une stratégie d'autonomie des patients pour améliorer les résultats en matière de santé et la qualité de la vie des malades chroniques»*. Selon cette définition, la responsabilisation est une nécessité pour les patients atteints de maladies chroniques difficiles à prendre en charge, tellement rares que des efforts coordonnés sont impératifs pour que des progrès puissent être réalisés, et largement ignorés par la communauté de la recherche, par les milieux médicaux et par les décideurs politiques. Les patients atteints de maladies rares et les organisations de soutien figurent parmi les groupes les plus responsabilisés du secteur de la santé, principalement parce qu'ils ont dû lutter pour leur reconnaissance et pour l'amélioration des soins. En ce qui concerne la recherche dans le domaine des maladies rares, ils ont inauguré une nouvelle voie en comblant le manque laissé par la recherche publique, d'une part, qui a ignoré leurs demandes et leurs attentes, et par la recherche guidée par le marché, d'autre part, qui confine les projets de recherche à ceux qui sont suffisamment rentables pour justifier des investissements privés. Les organisations de patients jouent désormais un rôle actif et déterminant dans la définition des politiques et des projets de recherche dans le domaine des maladies rares. Les patients contribuent directement à façonner leur avenir. Il existe plus de 1 700 organisations de patients en Europe, un chiffre qui reflète le grand nombre de maladies rares. La plupart de ces organisations revêtent la forme d'alliances nationales et/ou sont affiliées à des organisations européennes coordinatrices spécifiques à une maladie et/ou à des organisations coordinatrices européennes consacrées aux maladies rares, comme l'Organisation européenne des maladies rares (Eurordis)¹⁵. Eurordis rassemble des organisations de 33 pays et met directement en dialogue la Commission européenne, les patients atteints de maladies rares et d'autres parties prenantes.

4. OBJECTIFS A ATTEINDRE

L'objectif de ce document est de faire une synthèse des **éléments indispensables à une politique efficace** qui s'occupe de l'importante question des maladies rares en Europe. L'objectif stratégique de l'action communautaire dans ce domaine est d'améliorer les possibilités pour les patients d'obtenir rapidement un diagnostic, des soins et des informations

¹³ Les projets 2007 sont sélectionnés en vue d'un financement et bénéficient d'un cofinancement à condition que les procédures de négociation avec la Commission européenne aboutissent et que la convention de subvention soit signée.

¹⁴ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/patient_mobility_fr.htm.

¹⁵ Voir <http://www.eurordis.org>.

appropriés. Les progrès sur ces plans pourraient également servir des objectifs plus larges, avec des effets positifs sur la situation sanitaire générale, ce qui conduirait ainsi à prolonger l'espérance de vie en bonne santé, un des indicateurs clefs de la stratégie de Lisbonne¹⁶.

Pour ce faire, les mesures suivantes sont nécessaires:

- **renforcer la coopération entre les programmes communautaires:** ces programmes incluent les programmes communautaire dans le domaine de la santé publique, les programmes-cadres de recherche et de développement technologique, la stratégie relative aux médicaments orphelins, le règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique¹⁷, la stratégie relative aux thérapies innovantes, la future directive relative aux services de santé¹⁸, le programme statistique communautaire¹⁹ et toutes les autres initiatives communautaires ou nationales, existantes ou futures;
- **encourager les États membres de l'UE-27 à développer des politiques nationales en matière de santé** afin de garantir aux personnes atteintes d'une maladie rare un accès égal aux services de diagnostic, de traitement et de rééducation. En plus de cibler l'opinion publique, ces efforts devraient être directement dirigés sur les professionnels du secteur des soins de santé et des services sociaux, sur les décideurs, sur les gestionnaires de la santé et des services sociaux, ainsi que sur les médias. Cela pourrait se faire notamment au moyen d'une campagne de sensibilisation annuelle;
- garantir que des **orientations politiques communes soient partagées et mises en œuvre** dans toute l'Europe: des actions spécifiques, dans des domaines tels que la recherche, la mise en place de centres de référence, l'accès à l'information, les mesures d'incitation au développement de médicaments orphelins et le dépistage, seront entreprises dans le cadre d'une stratégie commune globale sur les maladies rares. La communication vise également à renforcer la coopération entre les États membres dans un cadre communautaire.

Ces objectifs généraux seront atteints à travers des objectifs spécifiques décrits ci-dessous.

4.1. Améliorer l'identification et la connaissance des maladies rares

- **L'élaboration d'une définition commune des maladies rares dans l'UE:** la définition actuelle des maladies rares dans l'UE a été adoptée dans le cadre du programme d'action communautaire relatif aux maladies rares 1999-2003 et couvre les maladies qui présentent une prévalence de **moins de 5 pour 10 000** dans la Communauté. Cette définition est également utilisée par l'EMEA pour la désignation des médicaments orphelins (règlement) et par plusieurs États membres qui ont pris des initiatives particulières, comme la France, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas et l'Espagne. Cependant, le Royaume-Uni la Suède et le Danemark utilisent des définitions différentes. Même si la définition actuelle est considérée comme trop vaste par certaines parties prenantes, l'UE est favorable au maintien de la définition actuelle.

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

¹⁶ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_information/indicators/lifeyears_fr.htm.

¹⁷ Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004.

¹⁸ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/news_en.htm.

¹⁹ Décision n° 2367/2002/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2002 relative au programme statistique communautaire 2003-2007, modifiée par la décision n° 787/2004/CE.

- **L'amélioration de la codification et de la classification des maladies rares:** l'UE devrait travailler en étroite coopération avec l'OMS dans le contexte de la révision de la CIM (Classification internationale des maladies) de la 10^e à la 11^e version (qui devrait être achevée en 2015) afin de veiller à ce que les maladies rares puissent être codifiées de façon à pouvoir être suivies dans tous les systèmes d'information sur la santé. Pour ce faire, il convient de soutenir un groupe de travail sur la classification et la codification des maladies rares qui agira en tant que groupe de travail consultatif auprès de l'OMS dans le contexte de la révision de la CIM²⁰. Une coopération active du programme statistique communautaire sera également utile dès que la nouvelle CIM-11 sera disponible, afin de garantir l'utilisation de la nouvelle version, qui comprendra de nouveaux codes pour les maladies rares dans les certificats de décès et dans les systèmes de classification à la sortie de l'hôpital dans tous les États membres. Un effort similaire devrait être déployé afin de garantir une codification appropriée des maladies rares dans les systèmes SnowMed et MedDRA.

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

- **L'établissement d'un inventaire des maladies rares:** une des raisons pour lesquelles les maladies rares sont négligées est qu'on les connaît mal. Il convient de fournir à la communauté un inventaire détaillé des maladies rares, qui soit régulièrement mis à jour et classé par spécialité médicale, par prévalence, par mécanisme ou par étiologie, afin de garantir une connaissance aussi complète que possible et de fournir un appui documentaire à la recherche et au stockage de données en général. La Commission européenne devrait soutenir financièrement cette activité dans le cadre de son programme de santé publique.

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

4.2. Améliorer la prévention, le diagnostic et les soins dispensés aux patients atteints de maladies rares

- **La diffusion d'informations appropriées:** l'élément essentiel pour améliorer le diagnostic et les soins dans le domaine des maladies rares est de fournir des informations exactes dans un format adapté aux besoins des professionnels et des malades. Depuis 2000, la base de données des maladies rares Orphanet²¹ fournit des informations en six langues sur 5 000 maladies. Elle contient une encyclopédie complète des maladies rares, un annuaire des services professionnels dans 35 pays, un annuaire des centres de référence, une base de données sur les médicaments orphelins, qui fournit des informations sur leur degré de développement et sur leur disponibilité dans les États membres de l'UE, ainsi qu'une liste d'autres services utiles pour des catégories particulières d'intéressés, dont la possibilité d'accéder à des diagnostics à partir de signes et de symptômes et à une série de recommandations en cas d'urgence. La Commission européenne devrait continuer à soutenir financièrement cette activité dans le cadre du programme de santé publique et du 7^e programme-cadre.
- **L'appui aux réseaux d'information:** une priorité d'action est de garantir l'échange d'informations dans le cadre des réseaux européens d'information existants, de promouvoir l'amélioration de la classification, d'élaborer des stratégies et des mécanismes pour l'échange d'informations entre les parties intéressées, de définir des indicateurs de santé

²⁰ Voir <http://www.who.int/classifications/icd/en/index.html>

²¹ Voir <http://www.orpha.net>.

pertinents et de se doter de données épidémiologiques comparables au niveau de l'UE, ainsi que de soutenir l'échange de bonnes pratiques et de concevoir des mesures en faveur des associations de patients. Certains projets en cours ont déjà montré leur utilité. Ce type de projets devrait être soutenu tant au niveau des États membres qu'à celui de l'UE. L'organisation de conférences internationales de consensus s'avère également très utile. La Commission européenne devrait soutenir financièrement cette activité dans le cadre du programme de santé publique et du 7^e programme-cadre.

- **Le développement de centres de référence au niveau national/régional et établissement de réseaux de référence au niveau de l'UE:** plus une maladie est rare, plus les compétences le sont également. Certains centres spécialisés (également appelés centres de référence) ont développé des compétences qui sont largement utilisées par d'autres professionnels nationaux ou étrangers. Bien que ces centres soient officiellement reconnus dans quelques pays, ils jouissent tout au plus dans la plupart des autres, d'une simple notoriété. Dans un effort visant à choisir l'approche la plus efficace possible, la CE a décidé de donner la priorité à la coopération et à l'échange de connaissances entre ces centres. Elle a défini une série de principes concernant les réseaux européens de référence, notamment en ce qui concerne leur rôle dans la lutte contre les maladies rares et d'autres maladies nécessitant des soins spécialisés, le nombre de patients et certains critères auxquels ces réseaux devraient répondre. Les réseaux européens de référence devraient également faire office de centres de recherche et de connaissances, afin d'actualiser les derniers résultats scientifiques et d'y contribuer, de traiter des patients d'autres États membres et de garantir la disponibilité de possibilités de traitements ultérieurs lorsque cela s'avère nécessaire. La définition des réseaux européens de référence devrait aussi refléter la nécessité d'une répartition adéquate des services et des compétences dans l'Union européenne élargie. Dans son rapport de 2006 intitulé «*Contribution to policy shaping: For a European collaboration on health services and medical care in the field of rare diseases*»²², la task-force sur les maladies rares recommande aux États membres de contribuer à l'identification de leurs centres de référence et de les soutenir autant que possible sur le plan financier. Elle leur recommande également d'organiser des filières de soins pour leurs patients en instaurant une coopération entre tous les centres spécialisés concernés, qu'ils soient établis sur le territoire national ou à l'étranger si nécessaire. Elle recommande que les programmes communautaires correspondants continuent à soutenir financièrement les réseaux de référence des centres spécialisés dans le domaine des maladies rares jusqu'à ce qu'une évaluation des résultats de la mise en réseau soit disponible afin de déterminer la suite à donner à l'action.

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

- **Le développement de services de santé en ligne dans le domaine des maladies rares:** les services en ligne développés par Orphanet et par d'autres projets financés par l'UE montrent clairement à quel point les technologies électroniques peuvent contribuer à mettre les patients en contact les uns avec les autres, à permettre l'échange de bases de données entre les groupes de recherche, à collecter des données pour la recherche clinique, à enregistrer les patients désireux de participer à la recherche clinique et à soumettre des cas à des spécialistes, ce qui améliore la qualité des diagnostics et des traitements. **Les outils électroniques en ligne** sont très efficaces et devraient constituer un pilier de la stratégie communautaire dans le domaine des maladies rares. Ils peuvent sauver la vie de personnes

²² Voir http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/contribution_policy.pdf.

atteintes de maladies rares **en cas d'urgence**. La Commission européenne devrait soutenir financièrement cette activité dans le cadre du programme de santé publique et du programme-cadre, ainsi que par l'intermédiaire des États membres.

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

- **La disponibilité et l'accessibilité de tests diagnostics efficaces, notamment de tests génétiques:** de nombreuses maladies rares peuvent désormais être diagnostiquées grâce à un test biologique, souvent sous la forme d'un test génétique. Ces tests constituent des éléments majeurs d'une prise en charge adéquate du patient, car ils permettent un diagnostic précoce, parfois un dépistage en cascade dans la famille ou un test prénatal. Compte tenu du grand nombre de tests et de la nécessité d'élaborer et de valider un ensemble d'essais diagnostiques spécifique à chacun d'entre eux, aucun pays ne peut, à lui seul, offrir tous les tests nécessaires. Cette situation nécessite des échanges des prélèvements des patients, qui sont analysés en dehors des frontières nationales. Ces transferts transfrontaliers sont un mécanisme qui permettra clairement de combler le manque significatif de tests dans le domaine des maladies rares. Ils doivent être autorisés et facilités par des **normes et des procédures claires et transparentes convenues au niveau de l'UE**. Il convient de gommer les différences réglementaires qui existent entre les pays en matière de confidentialité, de remboursement, de transport et de stockage des échantillons et de certification des laboratoires. Ces derniers devraient être encouragés à participer à des **tests d'aptitude**, en portant une attention particulière aux résultats concernant l'élaboration des rapports. La fourniture d'une assistance génétique avant et après le test devrait être assurée. Cela nécessite un soutien approprié (en fonction du nombre de tests réalisés par an) aux **laboratoires de référence**. Ces deux dernières années, les différentes parties prenantes (la Commission européenne²³, le Conseil de l'Europe et, en particulier, l'OCDE²⁴) ont concentré leurs efforts sur le développement d'une politique d'assurance qualité dans les laboratoires.

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

- **L'évaluation de stratégies de dépistage des maladies rares au sein de la population (y compris chez les nouveau-nés):** le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés est couramment pratiqué en Europe et s'est avéré très efficace pour prévenir les handicaps chez les enfants atteints. Grâce aux évolutions technologiques, de nombreux tests peuvent désormais être effectués, y compris des tests réalisés par des robots, à faible coût pour une vaste gamme de maladies rares, en particulier les troubles du métabolisme et les maladies génétiques en général. Ce n'est pas pour autant qu'il faut les introduire dans les politiques de dépistage de la population sans les évaluer par rapport aux critères établis par l'OMS en 1965 (à vérifier). En effet, le dépistage peut présenter des risques pour les personnes dépistées et il nécessite des fonds publics importants. Pour l'instant, les avis sont partagés quant aux maladies qui nécessitent un dépistage systématique conformément aux critères de l'OMS. L'organisation d'un dépistage parmi la population ou un groupe cible est conditionnée par de nombreux facteurs, comme la qualité et la fiabilité du test, l'existence de traitements ou d'interventions efficaces pour les personnes dépistées, la prévalence et la gravité de la maladie et le choix/la valeur que la

²³ Voir <http://www.eurogentest.org>.

²⁴ Voir les lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire (<http://en.eurogentest.org/files/public/QAGuidelinesfr.pdf>).

société attribue au dépistage. La coopération devrait être encouragée dans ce domaine afin que les États membres puissent prendre des décisions en toute connaissance de cause.

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?

- **La prise de mesures préventives lorsque c'est possible:** les maladies rares pour lesquelles une prévention primaire est possible sont peu nombreuses. Les facteurs environnementaux sont à l'origine d'une large gamme de malformations congénitales rares, ainsi que des cancers touchant les enfants. Pour prévenir l'apparition de maladies rares, il convient de mettre un accent particulier sur la période qui précède la conception et sur la grossesse dans le cadre des mesures de santé publique axées sur certains déterminants de la santé importants (l'alimentation, l'obésité, l'alcool, le tabagisme, la consommation de drogues récréatives et la pollution de l'environnement). Les campagnes de vaccination contre des maladies telles que la rubéole (pour prévenir le syndrome de la rubéole congénitale) doivent tenir compte des conséquences des migrations entre des pays qui pratiquent des politiques de vaccination différentes. En outre, il convient de porter une attention toute particulière aux femmes avant la conception et au début de la grossesse en ce qui concerne la prise en charge de maladies chroniques telles que le diabète, l'épilepsie et l'infertilité. Une des interventions possibles consiste à augmenter l'apport en acide folique chez les femmes avant qu'elles ne conçoivent un enfant de façon à prévenir d'éventuelles anomalies du tube neural (par exemple le spina bifida) et d'autres malformations. De nombreuses études prouvent qu'une consommation adéquate d'acide folique pendant la période périconceptionnelle peut réduire de moitié le risque d'anomalies du tube neural. L'action dans ce domaine devrait faire l'objet d'un débat au niveau de l'UE en vue d'identifier les maladies rares pour lesquelles des mesures de prévention primaire pourraient être utiles.
- **Les bonnes pratiques dans le domaine des traitements des maladies rares:** il est essentiel d'identifier et de décrire des bonnes pratiques pour pouvoir partager des informations et des données concernant des stratégies efficaces dans le domaine des maladies rares et améliorer les informations et les connaissances disponibles pour le développement de bonnes pratiques en matière de traitement de ces maladies. L'échange de bonnes pratiques permettrait aux États membres de l'UE de tirer profit de l'expérience acquise, de façon à permettre la création de réseaux entre les différents prestataires de soins impliqués dans chaque maladie. Une comparaison au niveau des États membres augmenterait les chances de réussite dans le cadre de la lutte contre les maladies rares.
- **Un accès égal aux médicaments orphelins:** malgré l'efficacité des mesures d'incitation pour le développement et l'enregistrement de médicaments orphelins, l'accès des citoyens à des traitements susceptibles de leur sauver la vie est limité par deux facteurs. Premièrement, certaines sociétés ne distribuent pas leurs produits dans tous les États membres, en raison des contraintes que représentent les formalités d'enregistrement au niveau de ces États. Deuxièmement, des retards administratifs (allant bien au-delà du délai légal de 180 jours) ont été signalés quant à la disponibilité des médicaments orphelins autorisés²⁵. Cela a pour conséquence de créer des écarts importants entre les États membres quant au nombre de médicaments disponibles. Il faut résoudre ce problème. La Commission devrait présenter, tous les deux ans, un rapport au Conseil et au Parlement, dans lequel elle identifierait ces obstacles (retards, mise sur le marché, accès, remboursement, prix, etc.) et proposerait les modifications législatives nécessaires afin de garantir que l'accès aux médicaments

²⁵ Enquête Eurordis sur la disponibilité des médicaments orphelins et rapports du COMP.

orphelins soit **égal** dans toute l'UE. La livraison de médicaments orphelins dans les hôpitaux doit être gérée à un niveau supérieur à celui de chaque établissement pris individuellement afin de garantir la capacité de fournir ces médicaments aux patients.

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?

- **Les dispositifs médicaux et les méthodes de diagnostic pour les maladies orphelines:** le règlement sur les médicaments orphelins ne couvre pas le domaine des dispositifs médicaux et des méthodes de diagnostic. Cependant, la taille réduite du marché constitue un facteur dissuasif pour le développement de produits destinés aux patients atteints de maladies rares. Il serait utile d'envisager la possibilité de prendre des initiatives visant à proposer des incitations aux concepteurs de dispositifs médicaux et de méthodes de diagnostic pour les maladies rares, à la manière de ce qui a été fait pour les médicaments orphelins.

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

- **L'évaluation des technologies médicales pour les médicaments orphelins:** l'évaluation des technologies médicales pour les médicaments orphelins qui doit être réalisée avant de déterminer le prix et le niveau de remboursement est un autre facteur qui contribue de plus en plus à freiner l'accès des patients à certains traitements, voire à les empêcher d'en bénéficier. Les méthodes utilisées pour évaluer le rapport coût/efficacité des médicaments destinés aux maladies courantes ne s'appliquent pas aux médicaments orphelins. Par ailleurs, il n'existe que peu de comparateurs et les données sont rares. En outre, une approche éthique de cette question ne peut reposer uniquement sur des critères économiques, car l'évaluation économique ne représente qu'un élément du processus de prise de décision qui devrait tenir compte des choix et des préférences de la société. Il est nécessaire que les États membres adoptent une approche coordonnée. De plus, la recherche de méthodes d'évaluation appropriées devrait être encouragée, en tenant compte du point de vue des patients.
- **L'élaboration d'un programme coordonné d'usage compassionnel:** il faut améliorer le système de délivrance de médicaments aux patients qui en ont besoin avant l'autorisation et/ou le remboursement (ce qu'on appelle «usage compassionnel») de nouveaux médicaments. L'offre de traitements en usage compassionnel devrait relever de la responsabilité conjointe du médecin, de la firme qui a développé le médicament et des pouvoirs publics. Il importe de rappeler que plusieurs médicaments orphelins sont développés par de petites et moyennes entreprises qui ne peuvent supporter des programmes d'usage compassionnel à long terme sans une intervention et un soutien financier des pouvoirs publics. Cet aspect devrait faire l'objet d'une coordination entre les États membres, avec l'aide de la CE. L'article 83 du règlement (CE) n° 726/2004 prévoit la possibilité, pour les États membres, d'exercer leur responsabilité dans le domaine de l'usage compassionnel et dispose que l'EMA (l'Agence européenne des médicaments) peut, lorsqu'un usage compassionnel est envisagé, publier un avis sur les conditions d'utilisation et de distribution du médicament.
- **Les services sociaux spécialisés** jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de la vie des personnes atteintes d'une maladie rare. Les services suivants ont été identifiés comme étant particulièrement utiles pour améliorer la qualité de la vie des patients et des soignants, qui sont souvent des membres de leur famille: **les services de prise en charge temporaire à l'extérieur:** ils permettent aux soignants et aux patients d'organiser leur vie et

de se ménager quelques plages de repos; **les services d'information et les services d'assistance téléphonique:** ils augmentent les chances des patients et des soignants d'accéder à des informations utiles sur la maladie rare dont ils souffrent et à laquelle ils doivent faire face quotidiennement; **les programmes de récréation thérapeutique pour les enfants et les jeunes adultes:** ils permettent aux patients d'avoir une autre perspective sur la vie que celle d'être malade; **les aides financières:** elles permettent de lutter contre la paupérisation, de façon à ce que les soignants qui cumulent un emploi rémunéré et la prestation non rémunérée de soins soient reconnus; **le soutien psychologique.** La Commission européenne devrait soutenir financièrement cette activité dans le cadre du programme de santé publique et des plans d'action en faveur des personnes handicapées.

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?

4.3. Accélérer la recherche et le développement dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins

- **L'aide à la création de bases de données, de registres, de dépôts d'archives et de banques de données biologiques:** les registres et les bases de données sont des instruments essentiels au développement de la recherche clinique dans le domaine des maladies rares. Ils représentent le seul moyen de rassembler suffisamment de données pour obtenir un échantillon d'une taille suffisante pour effectuer des recherches épidémiologiques et/ou cliniques. Les registres des patients traités avec des médicaments orphelins sont particulièrement précieux, puisqu'ils permettent de rassembler des preuves quant à l'efficacité d'un traitement et à ses éventuels effets secondaires. En effet, les autorisations de mise sur le marché sont généralement octroyées alors que les preuves, bien qu'étant déjà convaincantes à ce stade, sont encore limitées. Les efforts de collaboration consentis afin d'entreprendre et de poursuivre la collecte de données devraient être soutenus, à condition toutefois que ces moyens soient accessibles selon des règles convenues. De nombreux réseaux de recherche et de santé publique soutenus financièrement par la DG Recherche et développement technologique et par la DG Santé et protection des consommateurs ont mis en place des infrastructures communes qui se sont avérées être des outils très efficaces pour améliorer les connaissances et organiser des essais cliniques. Un réseau spécialisé, tel qu'EuroBioBank²⁶, est une richesse inestimable pour l'Europe et nécessite un financement à long terme et une approche communautaire afin d'être développé et utilisé d'une manière optimale. Ce type d'initiative devrait être soutenu tant au niveau des États membres qu'à celui de l'UE et ces infrastructures devraient bénéficier d'un financement à long terme, pour autant que leur utilité soit démontrée. Il en va de même pour les dépôts d'échantillons biologiques et les banques de données biologiques. Une des mesures spécifiques nécessaires à la création de banques de données biologiques pour les maladies rares est de permettre la collecte et le stockage de matériaux prélevés sur des patients atteints de maladies très rares, même en l'absence d'un protocole de recherche permanents. Les domaines qui doivent être soutenus par les États membres et la Commission européenne sont les suivants: les normes de qualité, y compris le développement de stratégies et d'outils permettant d'effectuer un suivi périodique de la qualité des bases de données et d'effacer les données qui n'y ont plus leur place; un ensemble minimal commun de données à collecter à des fins épidémiologiques et de santé publique; la convivialité, la transparence et la connectivité des bases de données; la propriété intellectuelle; la communication entre les bases de données et

²⁶ Voir <http://www.eurobiobank.org>.

les registres (génétiques ou, d'une manière plus générale, axés sur le diagnostic, les examens cliniques, la surveillance, etc.). Il importe de relier entre elles les bases de données internationales (européennes) et les bases de données nationales et/ou régionales lorsqu'elles existent.

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

- **Les marqueurs biologiques:** les marqueurs biologiques (biomarqueurs) sont des «indicateurs objectivement mesurables des processus biologiques». Ils peuvent être utilisés pour diagnostiquer la maladie et évaluer sa progression ainsi que la réaction aux interventions thérapeutiques. Un grand nombre de tests diagnostics actuellement utilisés (marqueurs tumoraux, fragments de séquences d'ADN responsables ou associées à une maladie) rentrent dans la définition des marqueurs biologiques. Les évaluations fonctionnelles et radiologiques peuvent également être considérées comme des biomarqueurs. Dans le cadre de l'évaluation de la progression de la maladie et des nouveaux traitements possibles, les marqueurs biologiques peuvent être utilisés en tant que substituts des stades terminaux naturels que sont la survie ou la morbidité irréversible, qui nécessitent de longues périodes d'observation et de grandes populations de patients. C'est particulièrement vrai pour les maladies rares, en raison de leur faible nombre de malades. Des autorisations de mise sur le marché ont déjà été octroyées sur la base de biomarqueurs simulant des stades terminaux pour juger de l'efficacité du médicament. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire (par exemple, la génomique, la protéomique, la chimie combinatoire), qui permettent d'identifier en une fois de grands nombres de marqueurs biologiques potentiels, ont imprimé un nouvel élan à la recherche sur les biomarqueurs. Il importe que l'UE soutienne de nouvelles techniques, y compris des techniques fonctionnelles et de radiodiagnostic. Il importe encore plus de soutenir les études et les activités permettant la validation et l'utilisation à des fins cliniques des marqueurs biologiques potentiels. Ce processus est long, coûteux et, jusqu'à présent, peu efficace. Dans le domaine des maladies rares, il pourrait profiter du financement d'activités visant à évaluer la validité de biomarqueurs (ou de groupes de biomarqueurs) spécifiques sur une population de patients aussi large que possible (réseaux de référence), ainsi que de l'établissement de partenariats de plus en plus nombreux entre l'industrie pharmaceutique et les milieux universitaires, de façon à garantir que les fruits de la recherche passent du laboratoire au patient.
- **La protection des données:** toutes ces infrastructures devraient être mises en œuvre conformément aux règlements et aux accords communautaires relatifs à la confidentialité des données et à la protection de la vie privée du patient. La **directive sur la protection des données**²⁷ doit faire l'objet d'une attention toute particulière. L'initiative IDA (*Interchange Data among Administrations*)²⁸ devrait être envisagée dans l'intérêt des activités dans le domaine des maladies rares afin de faciliter la création de registres européens sur certaines maladies rares qui revêtent une grande importance pour la santé publique.
- **Les réseaux de recherche dans le domaine des maladies rares:** les projets de recherche coordonnés au niveau de l'UE constituent des facteurs clés de réussite. Des réseaux coordonnés devraient être soutenus tant au niveau des États membres qu'au niveau de l'UE

²⁷ Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, sur la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et de la libre circulation de ces données.

²⁸ Voir <http://europa.eu.int/idabc>.

et les maladies rares devraient demeurer une priorité dans les futurs programmes de la DG Recherche et développement technologique. De plus, il y a lieu d'introduire de nouvelles spécialités, telles que la recherche sociale dans le domaine des maladies rares.

- **La coordination entre les agences de financement des États membres:** le projet ERA-NET, financé au titre du 6^e PC de l'UE, qui coordonne actuellement les politiques de financement de sept pays dans le domaine des maladies rares, est un exemple de réponse efficace à la fragmentation des efforts de recherche. Cette approche devrait être poursuivie et d'autres États membres devraient être invités à adhérer à cette initiative.
- **L'intensification de la recherche:** actuellement, il n'existe tout simplement aucun traitement spécifique pour les maladies rares les plus graves qui pourraient peut-être être soignées. Trois obstacles entravent l'élaboration de traitements: le manque de compréhension des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents, le manque de soutien public apporté aux premières étapes du développement clinique et le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique. En effet, le coût élevé du développement d'un médicament et le faible retour sur investissement prévu (en raison de la taille très restreinte des populations de patients) ont découragé l'industrie pharmaceutique de mettre au point des médicaments pour les maladies rares, en dépit de l'impérieuse nécessité médicale. Bien que les règlements relatifs aux médicaments orphelins aient sans aucun doute facilité l'élaboration de traitements pour les maladies rares, des difficultés importantes subsistent et d'autres initiatives sont nécessaires. Comme l'identification d'objectifs thérapeutiques dépend en grande partie du caractère génétique et moléculaire des maladies et de la compréhension des mécanismes biologiques, il est indispensable d'intensifier la recherche pathophysiologique et clinique dans le domaine des maladies rares. Grâce à certaines avancées de la recherche, le séquençage du génome humain et le développement d'outils génomiques et postgénomiques à haut débit, nous pouvons espérer que les mécanismes sous-jacents à de nombreux troubles génétiques pourront être éclaircis dans les prochaines années. Pour ces maladies, la recherche thérapeutique doit être encouragée, y compris la recherche biotechnologique novatrice (anticorps monoclonaux, thérapie génique et cellulaire, enzymothérapie substitutive), ainsi que la recherche thérapeutique classique basée sur la recherche de substances chimiques actives. En effet, même dans le domaine des maladies génétiques rares, la sélection de substances chimiques agissant sur des cibles biologiques identifiées représente un objectif important dans le cadre de l'élaboration de médicaments. Étant donné que, dans la plupart des cas, le premier pas ne viendra pas de l'industrie pharmaceutique, il importe de susciter l'intérêt du secteur public dans ce domaine. L'Union européenne devrait soutenir la recherche universitaire relative au développement préclinique. Les liens qui existent actuellement avec les plates-formes européennes à haut débit et l'utilisation des banques européennes de molécules devraient également être encouragés. Les études menées à la jonction entre les sociétés pharmaceutiques et les organisations du secteur public doivent être encouragées dans le cadre de partenariats publics-privés devant déboucher sur l'évaluation de ces médicaments potentiels dans le domaine des maladies rares. Au niveau européen, ce défi pourrait être surmonté par la création et le financement d'un forum public-privé pour les maladies rares, ce qui permettrait de dégager les compétences et les financements nécessaires au développement de projets multicentriques prometteurs dans le domaine de la recherche clinique et préclinique. Des essais cliniques indépendants, au niveau universitaire, devraient être soutenus au niveau national, à la manière de ce qui a été fait jusqu'à présent en Italie, en France et en Espagne. Ces efforts devraient aussi être coordonnés de façon à assurer une participation suffisante des patients.

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?

4.4. Responsabiliser les patients atteints de maladies rares au niveau individuel et collectif

- **L'adoption d'une politique commune en vue de responsabiliser les organisations de patients:** tant au niveau des États membres qu'à celui de l'Union européenne, les organisations de patients se sont avérées être des partenaires d'une valeur inestimable pour accroître la visibilité des maladies rares, rassembler et diffuser les informations nécessaires en vue de définir une politique publique dans ce domaine, améliorer l'accès à des informations de qualité sur les maladies rares et les médicaments orphelins, organiser des ateliers aux niveaux européen et national et élaborer des orientations et des documents pédagogiques. Aux fins de la responsabilisation collective des patients et des organisations de patients, un soutien devra être apporté à des activités telles que le renforcement des capacités, la formation et la mise en réseau d'activités entre des groupes de patients aux niveaux régional, national et européen, l'échange d'informations, d'expérience et de bonnes pratiques relatives aux services fournis aux patients, ainsi que la création de «communautés de soutien» pour les patients isolés atteints de maladies très rares et leur famille. Le programme de santé publique et le 7^e PC devraient intégrer ce soutien en tant que priorité d'action.

4.5 Coordonner les politiques et les initiatives au niveau des États membres et au niveau de l'UE

- **L'adoption de plans nationaux et/ou régionaux dans le domaine des maladies rares:** afin d'intégrer toutes les initiatives qui doivent être prises au niveau national et/ou régional, les États membres sont invités à établir des plans d'actions nationaux ou régionaux dans le domaine des maladies rares. Seul un nombre limité d'entre eux ont déjà adopté ou adopteront bientôt un plan national ou lanceront des initiatives dans ce domaine. La France est le seul pays à s'être doté d'un plan d'action global (2005-2008)²⁹, mais d'autres États membres ont adopté des politiques nationales dans un nombre limité de domaines (Italie, Suède, Danemark, Royaume-Uni) ou sont en train de le faire (Bulgarie, Portugal, Espagne, Roumanie, Luxembourg). D'autres disposent uniquement d'une politique ciblée dans le domaine de la recherche (Allemagne, Pays-Bas). L'Union européenne devrait vivement recommander l'adoption de plans nationaux et/ou régionaux conformément aux recommandations de la présente communication, ainsi que la coordination de ces plans une fois qu'ils seront en place. Il pourrait être utile de définir des lignes directrices européennes pour l'établissement des plans d'action relatifs aux maladies rares. Elles appuieront la politique européenne sur «l'accès équitable aux soins de santé, ainsi que leur coût et leur qualité». Le programme de santé publique a intégré ce soutien en tant que priorité d'action.

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?

- **L'élaboration d'indicateurs de santé dans le domaine des maladies rares:** il importe d'élaborer des indicateurs de santé afin de surveiller la situation des personnes malades dans l'UE et de suivre l'évolution de cette situation. La compilation des sources de données

²⁹ Voir http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French_National_Plan.pdf.

existantes devrait être encouragée, en particulier pour celles qui sont déjà financées au niveau européen. Un ensemble d'indicateurs réalistes et significatifs devrait être défini en ce qui concerne la disponibilité et l'accessibilité des médicaments orphelins, les centres spécialisés et de référence et les politiques entreprises aux niveaux des États membres et de l'UE.

- **L'organisation de conférences européennes dans le domaine des maladies rares:** depuis quelque temps, des conférences européennes dans le domaine des maladies rares sont organisées tous les deux ans (Copenhague 2001, Paris 2003, Luxembourg 2005³⁰ et Lisbonne 2007³¹). Elles jouent un rôle essentiel, car elles constituent des forums d'échange pour les parties prenantes et de puissants outils de communication pour assurer la visibilité des maladies rares dans les médias. Elles devraient servir de plates-formes permettant aux patients, aux professionnels de la santé et aux décideurs politiques d'examiner les politiques, les stratégies et les exemples d'actions fructueuses, d'exprimer leurs besoins, de promouvoir des politiques centrées sur le patient aux niveaux national et européen et de confirmer la vitalité de la collectivité des victimes de maladies rares en Europe. Les conférences devraient être organisées en conjonction avec le Comité consultatif européen sur les maladies rares.
- **La création d'un Comité consultatif européen sur les maladies rares:** le Comité consultatif européen sur les maladies rares sera chargé des missions qu'assume actuellement la task-force européenne sur les maladies rares. Il sera assisté par un secrétariat scientifique créé pour contribuer au développement d'une action de santé publique dans le domaine des maladies rares et chargé de conseiller la Commission en ce qui concerne: (i) l'organisation de services dans le domaine des maladies rares sur la base des plans nationaux (subsidiarité); (ii) les tests cliniques et les dépistages; (iii) la labellisation de réseaux de référence pour les maladies rares et le contrôle de la qualité; (iv) l'élaboration de lignes directrices en matière de bonnes pratiques; (v) l'élaboration de rapports épidémiologiques périodiques concernant la situation des maladies rares dans l'UE; (vi) la mise en place de registres, de réseaux et d'enquêtes «ad hoc»; (vii) le soutien en faveur de développements politiques au niveau de l'UE; (viii) la création d'un cadre commun dans le domaine de la santé publique pour les maladies rares; (ix) la publication d'une lettre d'information électronique sur les maladies rares. Ce comité attribuera une place de choix aux projets clôturés et en cours soutenus par le programme de santé publique dans ce domaine, mais il devra également examiner une vaste gamme de projets financés au titre des PC. Les principales organisations de patients devront y être représentées, ainsi que les autorités responsables de la santé publique dans les États membres. Afin d'assurer la capacité d'action de ce comité, un budget spécifique devra lui être réservé dans le cadre du budget communautaire au cours des prochaines années.
- **Les maladies rares dans le budget de l'UE:** pour l'instant, toutes les initiatives qui bénéficient d'un soutien financier de la part de la CE sont financées sur la base d'un contrat à court terme. Bien que des évaluations soient régulièrement effectuées quant à l'efficacité des projets et à leur pertinence par rapport à la politique européenne, le fait que leur reconduction soit rendue difficile, voire parfois impossible, par les règles actuelles est perçu comme un obstacle majeur au développement d'infrastructures communes. Une autre pierre angulaire du futur programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2014-2020) en ce qui concerne les maladies rares devrait être la création d'un Fonds pour les maladies rares afin d'assurer les activités des réseaux européens de centres de référence, les services d'information, l'accréditation génétique et des laboratoires pour les maladies

³⁰ Voir http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/ev_pre2005_en.htm.

³¹ Voir http://www.rare-diseases.eu/home_fr.php.

rare, la durabilité de la plate-forme européenne d'archivage pour les registres et les bases de données relatives aux maladies rares, et toutes les autres activités dans ce domaine qui nécessitent un soutien durable et à long terme tel qu'il sera défini dans les rapports de mise en œuvre adressés par la Commission au Conseil et au Parlement européen concernant la présente communication.

- **La création d'une agence communautaire pour les maladies rares:** cette agence européenne devrait être un instrument permanent et durable pour la mise en œuvre à long terme de politiques communautaires dans le domaine des maladies rares. Selon la définition, «une agence communautaire est un organisme de droit public européen, distinct des institutions communautaires et possédant une personnalité juridique propre. Elle est créée par un acte communautaire de droit dérivé en vue de remplir une tâche de nature technique, scientifique ou de gestion bien spécifique.» Une agence communautaire pour les maladies rares pourrait constituer un excellent instrument afin d'assurer la permanence et la cohérence de stratégies pertinentes au niveau de l'UE dans des domaines tels que les registres de patients, les banques de données biologiques, les essais cliniques, les informations sur les maladies rares, les réseaux de centres de référence, les recommandations consensuelles sur les soins cliniques et l'évaluation de la qualité. Sur la base des travaux de la DG Santé et protection des consommateurs et des conseils du Comité consultatif européen sur les maladies rares, la CE devrait lancer, en 2009, une étude de faisabilité concernant la création de cette agence. Elle agence pourrait constituer la pierre angulaire du futur programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2014-2020) en ce qui concerne les maladies rares.

Question 13: 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?

- **La réalisation de bilans réguliers de la situation relative aux maladies rares dans l'UE:** tous les trois ans, la Commission devrait rédiger un **rapport de mise en œuvre** concernant la communication adressé au Conseil, au Parlement européen, au Comité économique et social et au Comité des régions sur la situation et l'épidémiologie des maladies rares dans l'UE, ainsi que sur l'état d'avancement de la mise en œuvre de la communication de la Commission dans le domaine des maladies rares.

5. PROCHAINES ETAPES

Les réponses à cette consultation, en particulier aux treize questions posées dans ce document, doivent être envoyées à la Commission européenne au plus tard le 14 février 2008, soit par courrier électronique à rarediseases-consultation@ec.europa.eu, soit par la poste, à l'adresse suivante:

Commission européenne
Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs
Consultation sur les maladies rares
HTC 01/198
11, rue Eugène Ruppert
L-2557 Luxembourg

Toutes les contributions reçues seront publiées, sauf demande expresse de leur auteur. La Commission compte présenter des propositions en 2008, à l'issue de cette consultation.