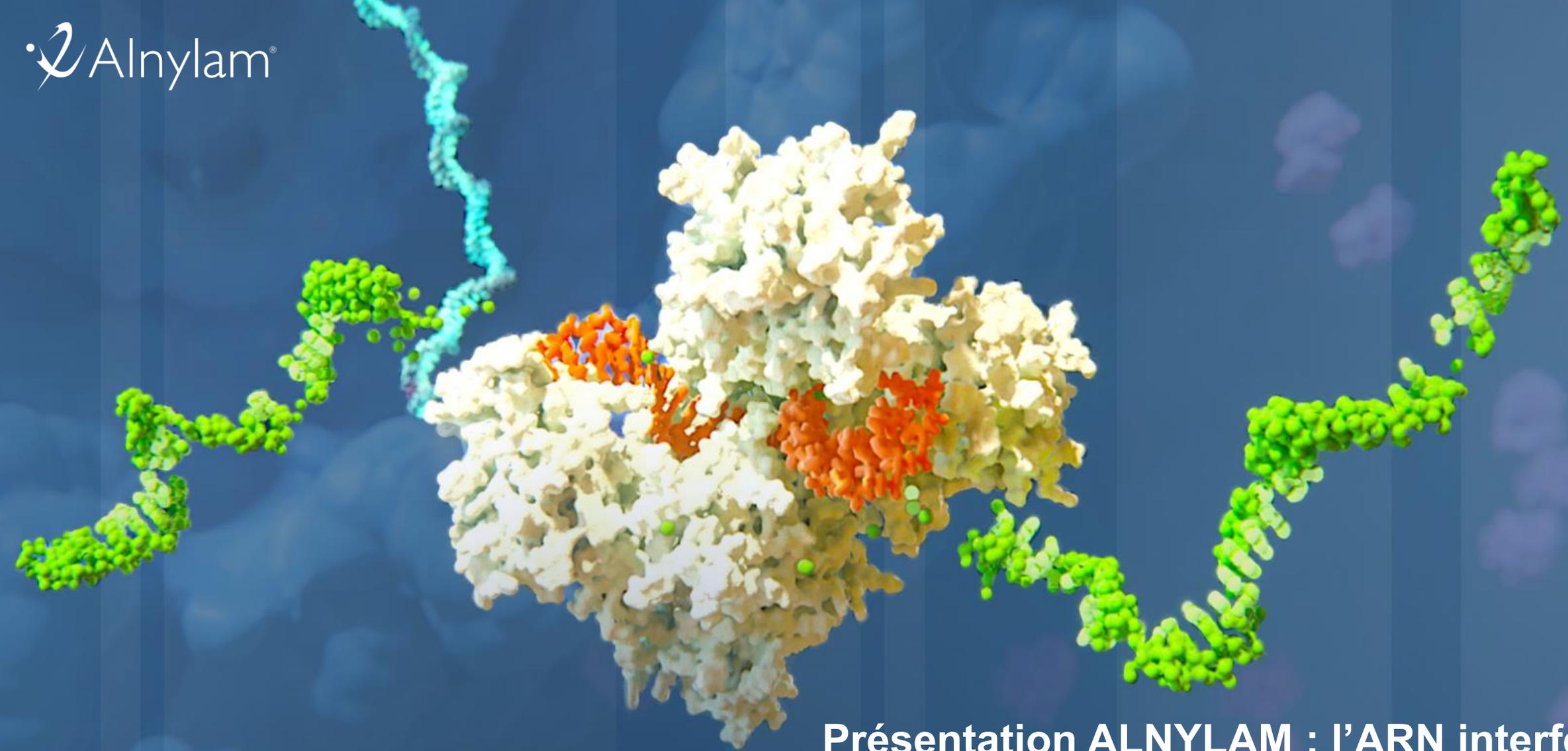


Maladies rares et médicaments orphelins : quels challenges pour un laboratoire pharmaceutique ?

26 septembre 2024



Présentation ALNYLAM : l'ARN interférent, d'un prix Nobel à des innovations thérapeutiques

Alnylam : Pionnier et leader dans les traitements ARNi

Faits marquants dans le monde



La **première entreprise à développer et à commercialiser** une nouvelle classe thérapeutique fondée sur l'ARN interférent (ARNi), découverte récompensée par **un prix Nobel de médecine**

5 ARNi approuvés dans le monde



8 000+ patients sous ARNi



- + 3 600 ATTRv
- + 570 PHA
- + 350 HP1
- + 4 000 Hyperchol.

12+ programmes

dans **4** domaines thérapeutiques :

- Médicaments génétiques
- Maladies cardio-métaboliques
- Maladies infectieuses
- Système nerveux central

250+ articles

évalués par des pairs, publiés



Un Espoir dans les maladies rares et prévalentes

- Amylose ATTR, PHA, HP1
- Hypertension
- Stéato-hépatite non alcoolique (NASH)
- Diabète de type 2 (T2D)
- Alzheimer



Plus de **2 000** employés

Répartis dans 26 pays
(traitements disponibles dans plus de 30 pays)



700+ patients bénéficiant d'un accès précoce à l'innovation par le biais d'essais cliniques



Partenariats avec des entreprises partageant les mêmes idées pour accélérer nos efforts de recherche et mise à disposition des traitements

REGENERON

sanofi

NOVARTIS

Roche

PeptiDream

VIR



Partenariats avec plus de **200** sites d'essais cliniques actifs en Europe, au Canada et au Japon

Presque **\$7,5** milliards investis dans le développement de l'ARNi



+ 85 % de R&D / ventes en 2022

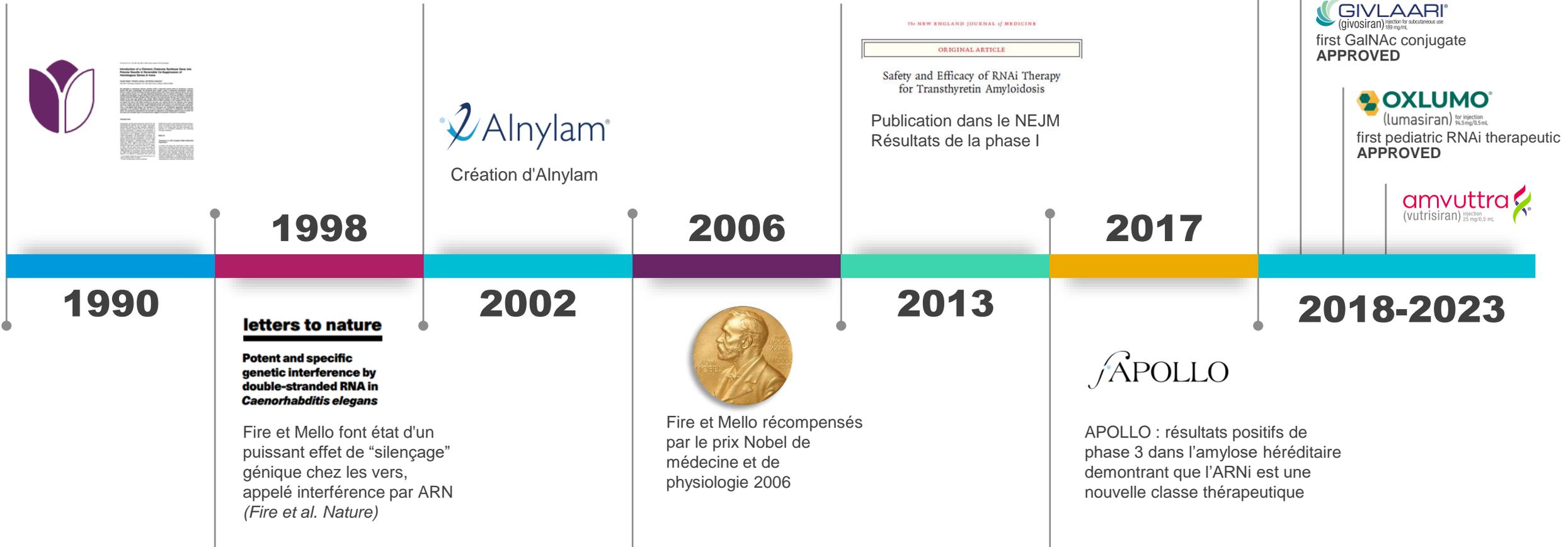


2 - 4 nouvelles molécules en essai clinique par an jusqu'à 2025

4+ Par an après 2025

Anylam : Nous relevons le défi

Transformer une révolution scientifique, récompensée par un prix Nobel, en une nouvelle classe thérapeutique au bénéfice des patients



Un mécanisme d'action nouveau

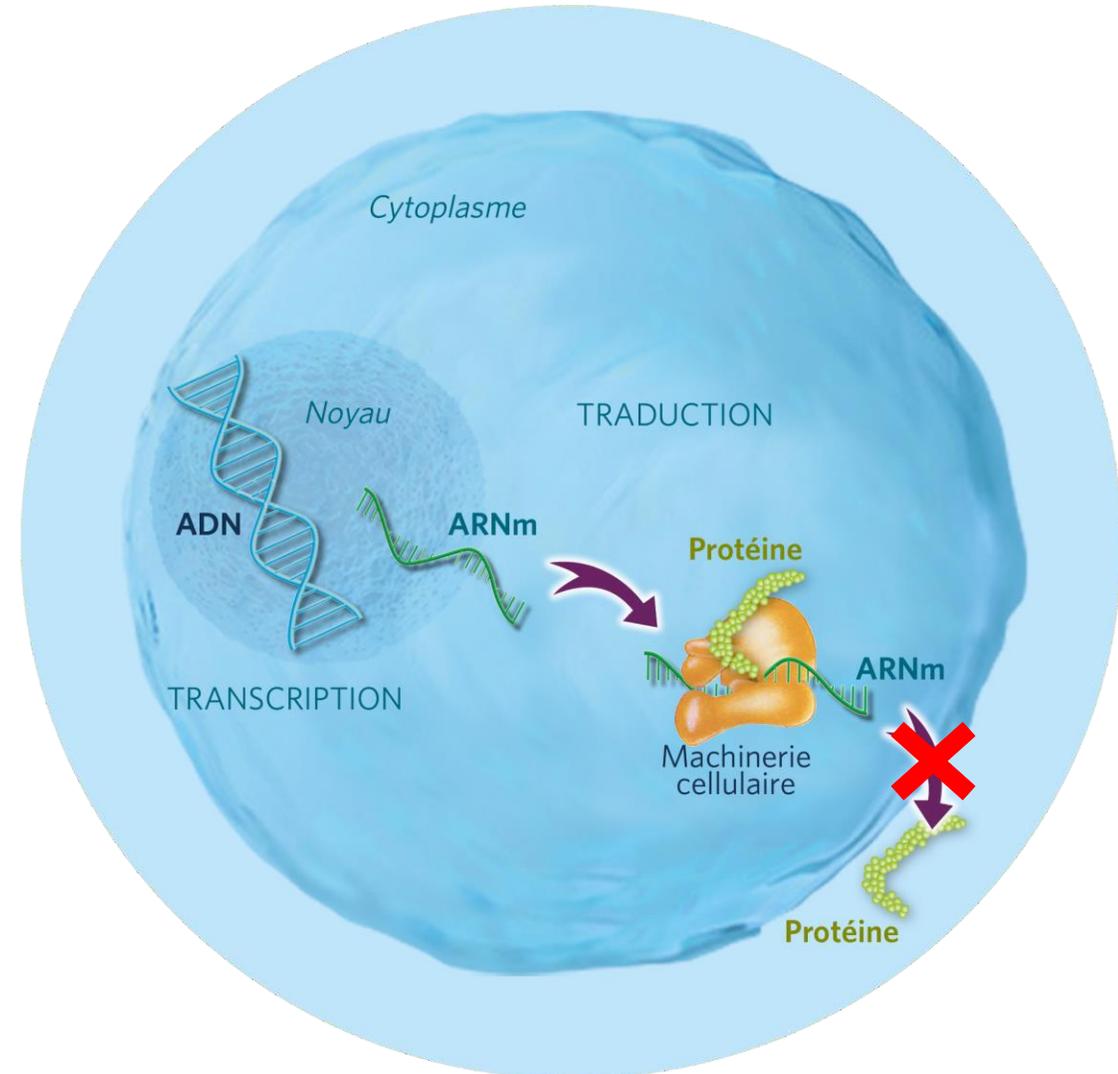
L'ARN interférent cible l'ARN messenger dans le cytoplasme des cellules

Le **mécanisme** des traitements **ARNi** est **inédit** :

- Ils ciblent **la cause première** de la maladie
- Ils bloquent son **installation ou sa progression**

Ce sont donc des traitements à visée **préventive ET curative** :

- À utiliser **le plus précocement possible** pour éviter la survenue de la maladie
- À utiliser quand la maladie est déjà présente pour soigner, en **évitant la progression de la maladie et la dégradation de la qualité de vie du patient**



Alnylam : 3 inventions majeures au service des patients

1

PLATEFORME DE RECHERCHE

permettant de synthétiser des ARNi complémentaires de n'importe quel ARNm à dégrader

2

VECTEURS

permettant d'amener les ARNi spécifiquement aux cellules d'intérêt avec une injection IV ou SC

3

AMÉLIORATIONS CHIMIQUES

permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi de l'endosome au cytoplasme

1. Plateforme de synthèse d'ARNi

1

PLATEFORME DE RECHERCHE

permettant de synthétiser des ARNi complémentaires de n'importe quel ARNm à dégrader

2

VECTEURS

permettant d'amener les ARNi spécifiquement aux cellules d'intérêt avec une injection IV ou SC

3

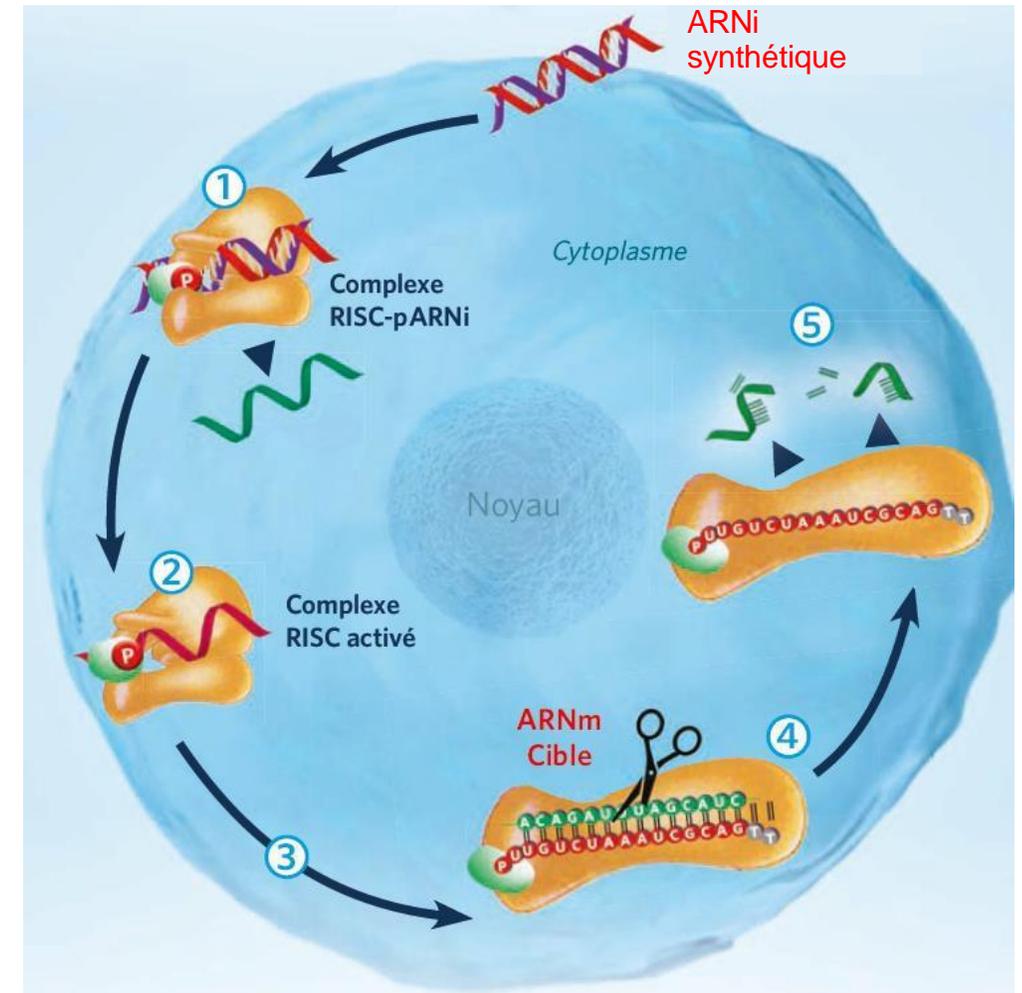
AMÉLIORATIONS CHIMIQUES

permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi de l'endosome au cytoplasme

L'interférence ARN: un mécanisme physiologique régulateur de l'expression des gènes

Les thérapies par ARNi utilisent un **mécanisme de régulation naturel** présent dans toutes les cellules de l'organisme^{1,2} :

- Dans le cytoplasme, l'ARNi va se lier au complexe RISC présent naturellement dans les cellules
- Le complexe RISC sera **guidé par l'ARNi vers l'ARNm à dégrader**, réduisant ainsi l'expression du gène d'intérêt
- Ce mécanisme catalytique permettra de dégrader **plusieurs ARNm à partir d'un seul ARNi**
- La **protéine d'intérêt**, délétère ou en surnombre, **ne sera alors plus produite** dans la cellule



2. Des vecteurs nécessaires au ciblage

1

PLATEFORME DE RECHERCHE

permettant de synthétiser des ARNi complémentaires de n'importe quel ARNm à dégrader

2

VECTEURS

permettant d'amener les ARNi spécifiquement aux cellules d'intérêt avec une injection IV ou SC

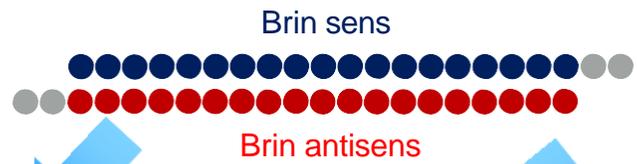
3

AMÉLIORATIONS CHIMIQUES

permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi de l'endosome au cytoplasme

Deux solutions validées pour transporter les ARNi vers les cellules cibles

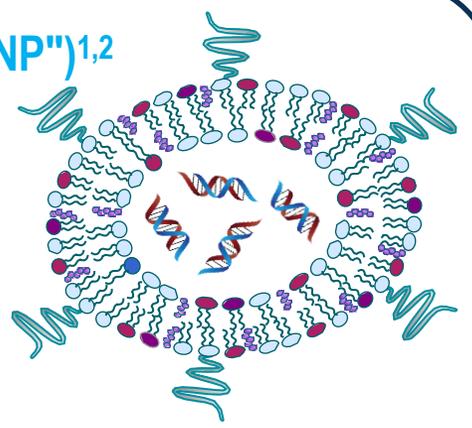
ARNi



1^{ère} génération

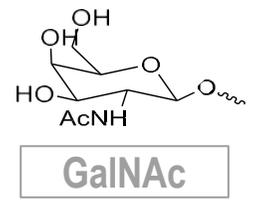
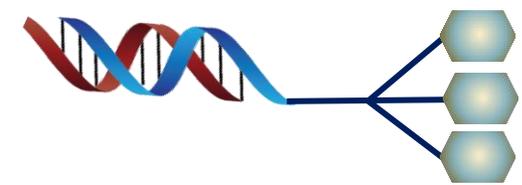
NanoParticules Lipidiques ("LNP")^{1,2}

- ARNi encapsulé
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ApoE
- Administration IV



2^{ème} génération

Conjugué GalNAc-ARNi^{3,4}



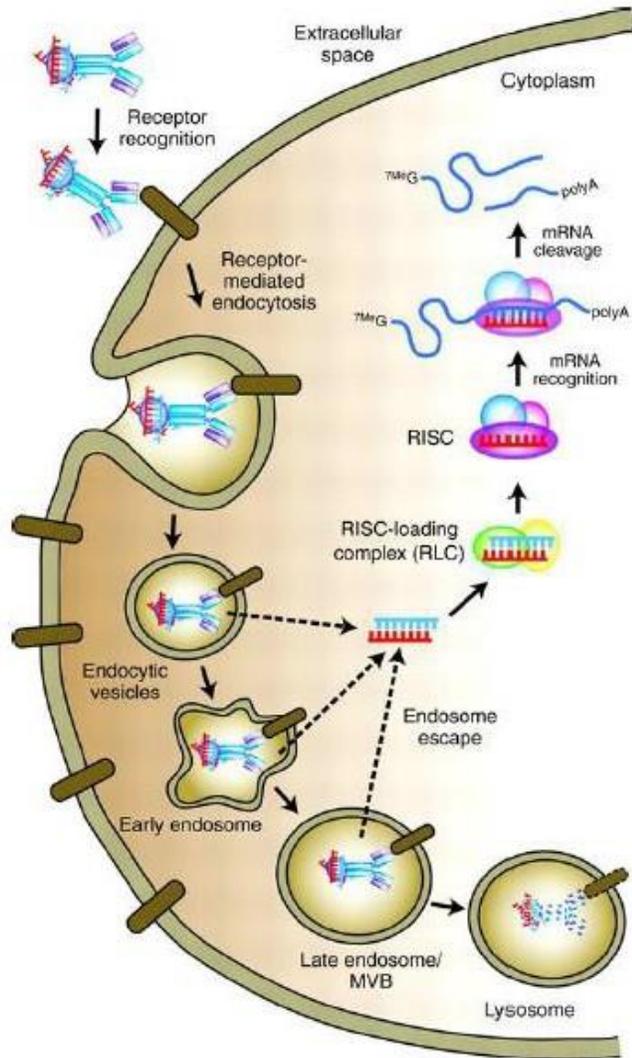
- Ligand GalNAc lié à un ARNi modifié
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ASGPR (Recepteur asialoglycoprotéine)
- Administration SC

2 approches pour cibler le foie

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; pARNi, petit ARNi ; LNP, nanoparticules lipidiques ; IV, intraveineuse ; SC, sous-cutanée

1. Akinc A et al., Nat Biotechnol. 2008 May;26(5):561-9; 2. Tam YY et al. Pharmaceutics. 2013 Sep 18;5(3):498-507; 3. Matsuda S et al., ACS Chem Biol. 2015 May 15;10(5):1181-7; 4. Rajeev KG et al., Chembiochem. 2015 Apr 13;16(6):903-8;

Deuxième génération de vecteurs : GalNac



1. **Administration sous-cutanée**
2. **Fixation** spécifique sur des **récepteurs ASGPR** présents spécifiquement à la surface des hépatocytes
3. **Internalisation** dans une vésicule
4. Grâce au **GalNac** et à des **modifications chimiques**, **stabilisation** des ARNi dans l'endosome puis le lysosome
5. **Conservation prolongée** dans les endosomes puis lysosomes des ARNi/GalNac avec modifications chimiques
6. **Diffusion passive et prolongée** dans le cytoplasme

3. Des améliorations chimiques pour espacer les injections



PLATEFORME DE RECHERCHE

permettant de synthétiser des ARNi complémentaires de n'importe quel ARNm à dégrader



VECTEURS

permettant d'amener les ARNi spécifiquement aux cellules d'intérêt avec une injection IV ou SC

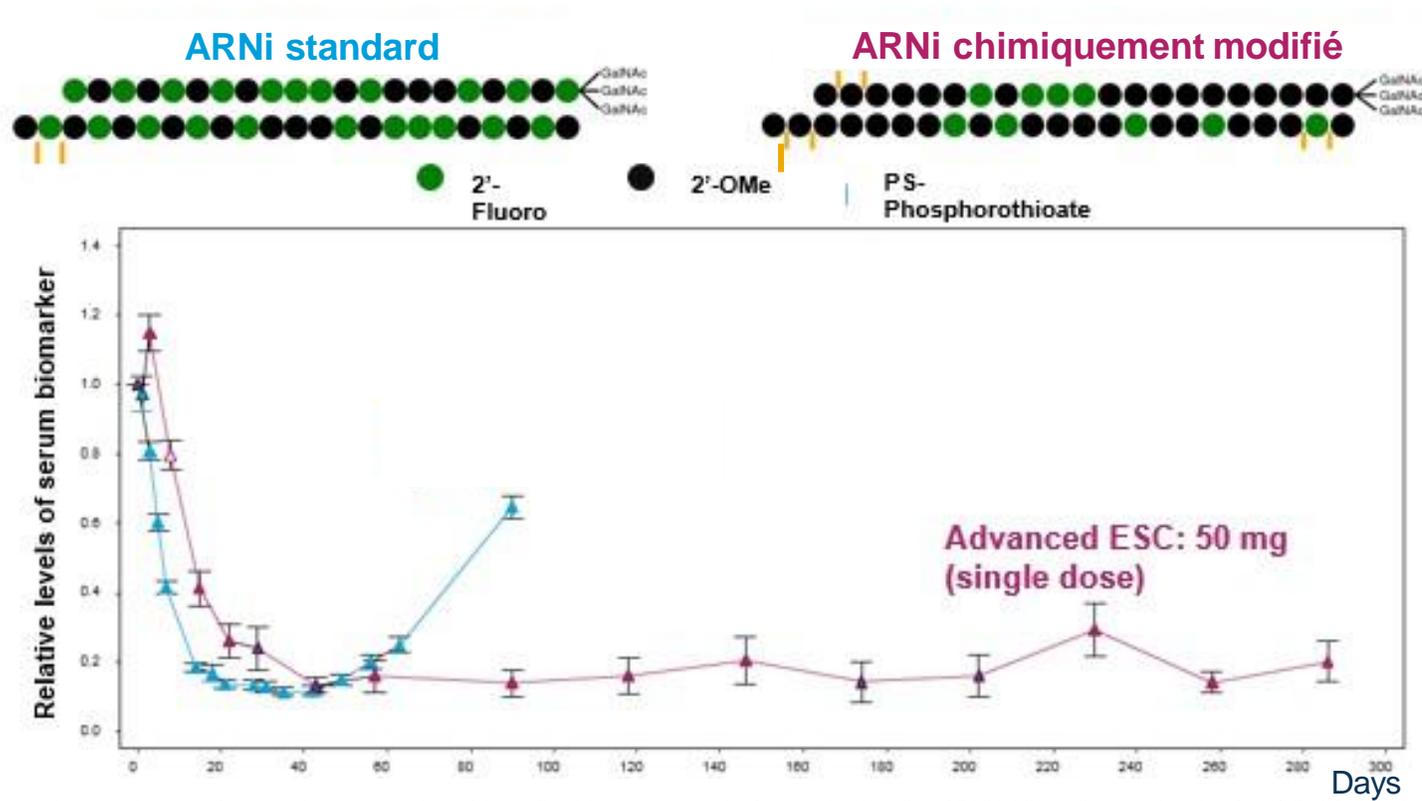


AMÉLIORATIONS CHIMIQUES

permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi de l'endosome au cytoplasme

Les améliorations chimiques permettent un allongement de la durée d'action des ARNi

Réponse pharmacodynamique humaine à l'injection de 2 ARNi de même séquence, l'un chimiquement modifié et l'autre non



- ✓ **Sans modification chimique** : le taux de biomarqueurs diminue suite à l'injection d'ARNi puis augmente après 40 jours
- ✓ **Avec modification chimique** : le taux de biomarqueurs, après une diminution liée à l'injection d'ARNi, reste stable sur 1 an

L'association du GalNac et des améliorations chimiques permet aujourd'hui des injections sous-cutanées espacées

Les courbes représentent la concentration sérique d'un biomarqueur suite à une injection d'un ARNi inhibant l'expression du gène à l'origine de ce biomarqueur. Les ARNi injectés dans les 2 cas ont la même séquence mais un seul des deux est chimiquement modifié.

Élargir l'impact potentiel de l'ARNi : Faire bénéficier notre innovation aux maladies rares et aux maladies de santé publique

Focused in 4 Strategie Therapeutic Areas (STArS)		EARLY/MID-STAGE (IND/CTA Filed-Phase 2)	LATE STAGE (Phase 2-Phase 3)	REGISTRATION/ COMMERCIAL	COMMERCIAL RIGHTS
 <i>onpattro</i> (patisirán)	<i>ATTRv Amyloidosis with PN</i>			●	Global
 <i>amvuttra</i> (vutrisiran)	<i>ATTRv Amyloidosis with PN</i>			●	Global
 <i>GIVLAARI</i> (givosiran)	<i>Acute Hepatic Porphyria</i>			●	Global
 <i>OXLUMO</i> (lumasiran)	<i>Primary Hyperoxaluria Type 1</i>			●	Global
 <i>LEQVIO</i> (incisiran)	<i>Hypercholesterolemia</i>			●	Milestones & up to 20% Royalties
Patisiran	<i>ATTR Amyloidosis with CM</i>			●	Global
Vutrisiran	<i>ATTR Amyloidosis with CM</i>		●		Global
Fitusiran	<i>Hemophilia</i>		●		15-30% Royalties
Cemdisiran (+/- Pozelimab)	<i>Complement-Mediated Diseases</i>		●		Global; Milestone/Royalty
ALN-TTRscO4	<i>ATTR Amyloidosis</i>	●			Global
Belcesiran	<i>Alpha-1 Liver Disease</i>	●			Ex-U.S. option post-Phase 3
ALN-HBV02 (VIR-2218)	<i>Hepatitis B Virus Infection</i>	●			50-50 option post-Phase 2
Zilebesiran	<i>Hypertension</i>	●			U.S. 50-50; Ex-U.S. Royalties
ALN-HSD	<i>NASH</i>	●			Royalty
ALN-APP	<i>Alzheimer's Disease: Cerebral Amyloid Angiopathy</i>	●			50-50
ALN-PNP	<i>NASH</i>	●			50-50
ALN-KHK	<i>Type 2 Diabetes</i>	●			Global

Pipeline includes
12+ programs
from Phase 1 to 4:



Genetic
Medicines



Cardio-Metabolic
Diseases



Infectious
Diseases

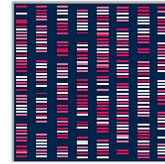


CNS/Ocular
Diseases

Une plateforme technologique solide, capable de fournir des innovations de rupture

Les innovations de demain sont au cœur de notre leadership dans le domaine des thérapies ARNi

Trouver des nouveaux candidats thérapeutiques



biobank^{uk}



+
Our
Future
Health

Cibler des nouveaux organes



Identifier des nouveaux vecteurs ou des nouvelles voies d'administration



Coupler des ARNi : Gemini



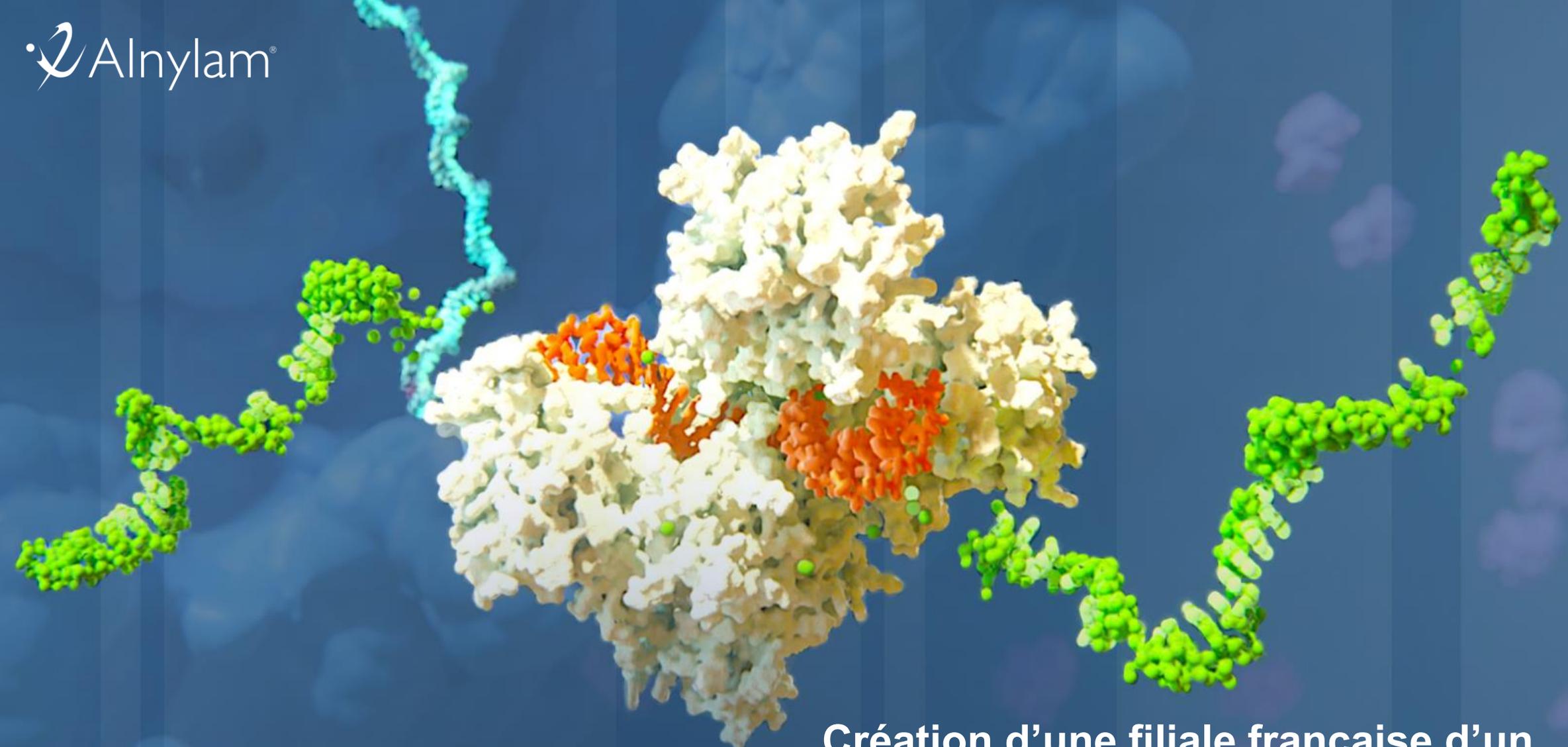
Réversibilité grâce à un antidote



Agir à la source de la maladie pour bloquer sa survenue ou la progression de ses symptômes, avec seulement quelques prises par an :

**C'EST L'AMBITION DES TRAITEMENTS
ARN INTERFÉRENTS.**





Création d'une filiale française d'un laboratoire maladies rares et modèle économique

Alnylam en France

Un objectif : garder la France au centre de l'innovation

4 thérapies ARNi approuvées

- 4 programmes d'accès précoce
- 1 ASMR II
- 2 ASMR III
- 1 ASMR V vs III

+12 Centres

inclus dans les registres internationaux

+500 patients

sous thérapies ARNi en France



\$7 à 9 millions

investis en R&D en 2022 en France



#1^{er} pays recruteur d'essais cliniques en Europe



Partenariats avec plus de **80** sites d'essais cliniques actifs en France

+15 Chercheurs français

dans les essais cliniques



200+ patients bénéficiant d'un accès précoce à l'innovation par le biais d'essais cliniques

Création de la filiale en 2018



De **5** à **+30** employés en 5 ans

L'OBSTINATION

pour l'innovation

ENGAGEMENT

envers les patients

PASSION

pour l'excellence

URGENCE

d'agir

OUVERTURE

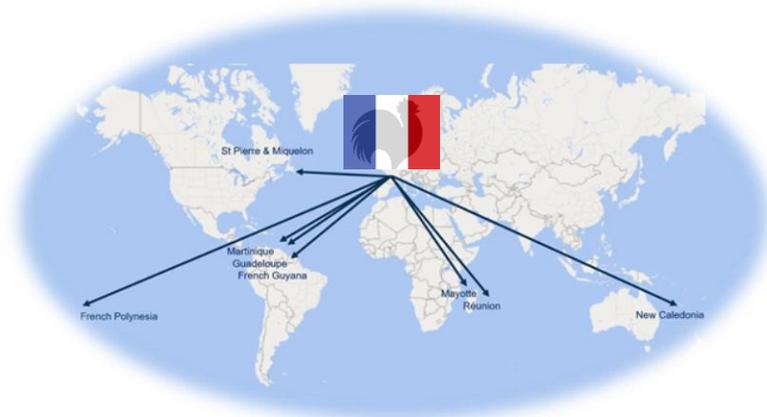
d'esprit

Great Place To Work[®]

Who we are

2018 Creation of the French affiliate

- 5 employees
- No product registered



2023 ALNYLAM FRANCE

- > 30 employees
- 4 product registered in 3 rare diseases indication

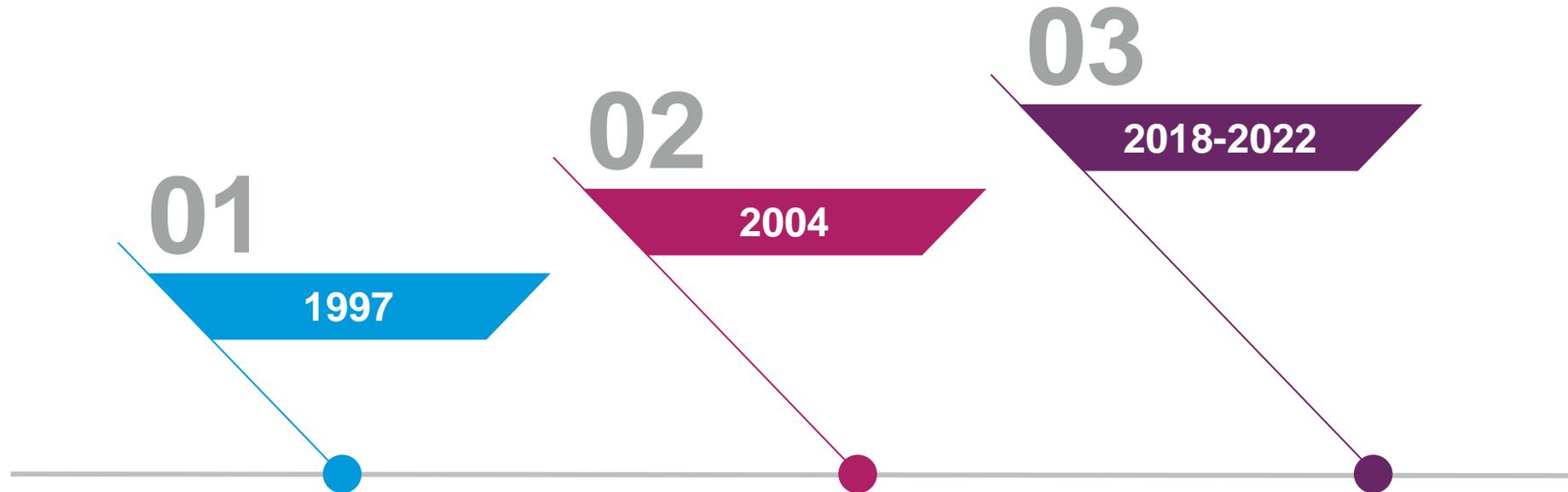


Que des Médicaments avec désignation orpheline

Les médicaments Orphelins

- **Base légale Européenne** : Règlement (CE) n° 141/2000 (décembre 1999) concernant les médicaments orphelins, introduit par l'UE et fortement soutenu par la France.
→ établir une procédure communautaire de désignation des médicaments orphelins et encourager leur recherche, leur développement et leur mise sur le marché.
- **Désignation orpheline, accordée par le COMP de l'EMA**
 - Différent critère mais le plus évident correspond à la définition d'une maladie rare = une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10 000 dans la Communauté, au moment où la demande de désignation
 - Rapporté à la population, cela signifie qu'une même maladie rare concernera moins de 30 000 personnes en France.
 - La désignation de médicament orphelin n'est pas une autorisation de commercialisation, mais implique une procédure d'AMM centralisée
 - Mesure d'incitation : exclusivité commerciale de 10 ans dans l'UE, une aide scientifique pour le développement du médicament, des exemptions de taxe...

France is a pioneering environment for rare diseases



Orphanet, the global portal for rare disease information was established in France and the 41-countries.. Orphanet consortium continues to be coordinated from the INSERM (National Institute for Health and Medical Research).

France was the first EU country to adopt a national plan for rare diseases for the period of 2004-2008.

Third National Plan for Rare Diseases in France

||| A unique French way to support rare disease conditions



**Specific
organisation**

France has a clear and transparent organisation for the diagnosis, treatment and care of rare diseases, developed over numerous years.



**Centres of
expertise**

2 official categories of 'centres of expertise', namely Centres of Reference and Centres of Competence which each have particular roles and criteria.
387 Centres of Reference and 1844 Centres of Competence.

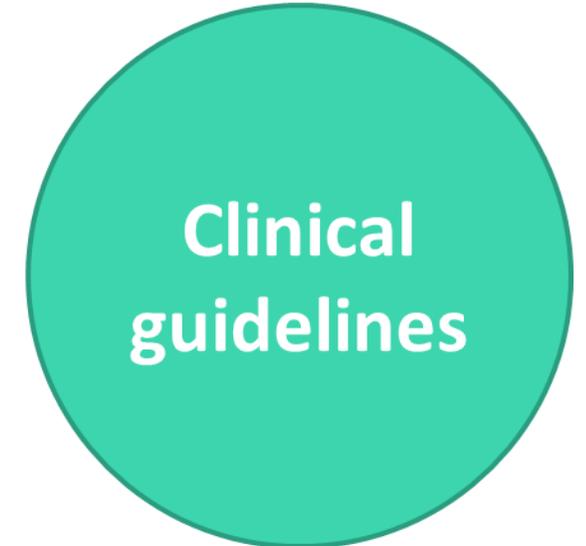


**National
Rare
Disease
networks**

At the heart of the French system are 23 national Rare Disease networks -the 'filières de santé maladies rares' (FSMR) – which were established in 2014.

These Networks connect centres with expertise in the same broad disease areas.

The filières represented an important precedent for the European Reference Networks (ERNs), 5 of which are now coordinated by French centres.



**Clinical
guidelines**

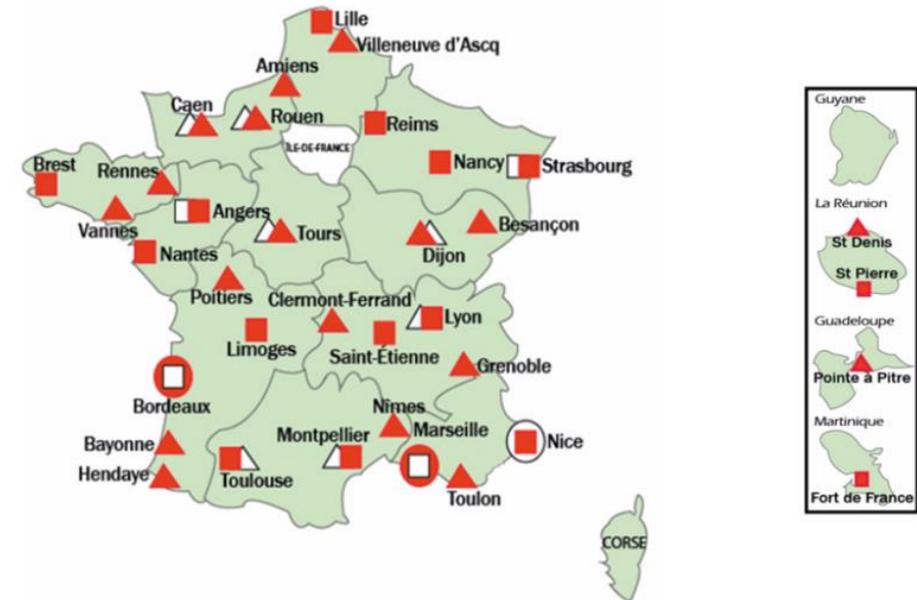
France has adopted a particular approach to the generation and use of Clinical Practice Guidelines: in 2012, the Health Authority Agency (HAS) published a simplified methodology to allow Centres of Reference to produce Guidelines – known as PDNS (translating to National Protocols for Diagnosis and Care).

At present 40 of these PDNS are available online.

A medical expertise and organisation recognised globally

The example of the neuromuscular rare disease network

- With the rare disease network - center of competencies + center of reference - all patients can easily have access to an HCP and secure the right disease management
- Key challenges :
 - Improve diagnosis
 - Ensure a quick referral to the right centre



Paris et départements proches



- CRMR coordonnateur maladies Neuromusculaires
- CRMR constitutif maladies Neuromusculaires
- ▲ CCMR maladies Neuromusculaires
- CRMR coordonnateur maladies Mitochondriales
- CRMR constitutif maladies Mitochondriales
- △ CCMR maladies Mitochondriales

And a strong scientific expertise at national level

hATTR

Reference center : Kremlin Bicêtre

Pr D.Adams : PI Apollo

Network : Filnemus

PNDS

Association Française Contre l'Amylose - AFCA



PH1

Reference center : HCL

Pr J. Bacchetta, Pr S.Lemoine

Network: ORKID

PNDS

AIRG Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques



AHP

Reference center : Louis Mourier

Pr L.Gouya

Network: G2M

AFMAP Association Française des Malades Atteints de Porphyries.



Domaines thérapeutiques clés

Axés sur des maladies rares et dévastatrices disposant de peu d'options thérapeutiques

Amylose TTR héréditaire (ATTRv) Population cible de 500 patients

- Maladie héréditaire, progressivement invalidante, affectant plusieurs organes et souvent mortelle, touchant l'adulte
- Les symptômes peuvent comprendre une perte de sensation, une faiblesse des membres et des douleurs ; une alternance d'épisodes de diarrhée, constipation, nausées et vomissements ; et des problèmes cardiaques
- Représente un besoin médical majeur non satisfait et affecte 50 000 personnes dans le monde

Porphyrie hépatique aiguë (PHA) Population cible de 60 patients

- Famille de maladies génétiques rares caractérisées par des crises potentiellement mortelles et des manifestations chroniques
- On estime que 5 000 personnes présentent une ou plusieurs crises chaque année et environ 1 000 sont atteintes de crises fréquentes et sévères nécessitant plusieurs hospitalisations chaque année aux États-Unis et en Europe

Hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) Population cible de 100 patients

- Groupe de troubles hépatiques génétiques ultra-rares et potentiellement mortels qui affectent les nourrissons, les enfants et les adultes
- Due à la surproduction d'une substance toxique appelée oxalate dans le foie, pouvant entraîner des lésions rénales irréversibles
- Affecte 1 à 3 individus par million en Europe

Pour plus d'informations

Sur l'amylose héréditaire à transthyrétine

- Réseau Nnerf (Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares) www.nnerf.org
- Filières de Santé Maladies Rares Filnemus (Filière neuromusculaire) www.filnemus.fr
- Site internet Anylam hATTR www.hattramyloidosis.com/fr



Sur l'amylose cardiaque

- Réseau Amylose Mondor www.reseau-amylose-chu-mondor.org
- Filières de Santé Maladies Rares Cardiogen (Filière maladie cardiaques héréditaires ou rares) www.filiere-cardiogen.fr/



Pour vos patients

- Association Française contre l'Amylose www.amylose.asso.fr
- Site internet Anylam <https://hattrbridge.fr>



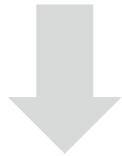
Autres liens utiles

- Orphanet: Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins www.orphanet.net



A specific French regulatory model to foster innovation

1 **France** have very specific local regulations for such programs and notably published a new reform in July 2021 with several objectives:



Faster access to innovative treatments for patients with unmet medical need

Attractive to pharmaceutical companies

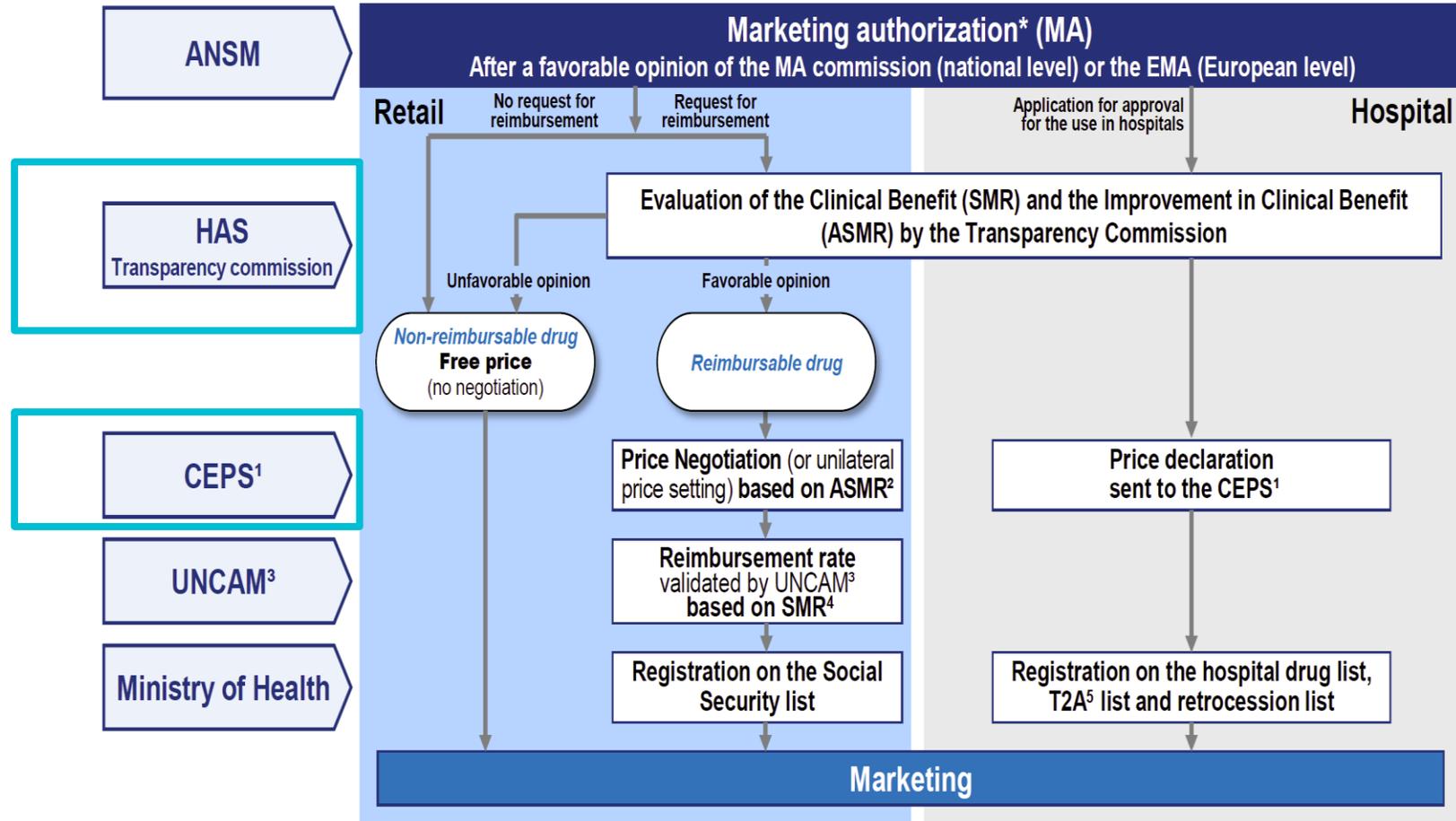
Financially sustainable for the French healthcare systems and pharma companies

2 For certain rare, serious debilitating disease, life threatening disease or disabling pathologies, the exceptional use of investigational drugs before obtaining their Marketing Authorization (MA) or their coverage under common law may be authorized by the competent authorities.



**Early access authorization,
Compassionate access authorization**

RAPPEL – L’EVALUATION DU MEDICAMENT EN FRANCE



* The marketing authorization is granted for specific therapeutic indications

Source: Directive « Transparence » 89/105/CEE and updates – www.ansm.sante.fr – www.leem.org – Smart Pharma Consulting analysis

¹ Comité Economique des Produits de Santé → The Economic Committee on Healthcare Products – ² Amélioration du Service Médical Rendu → Improvement in clinical benefit – ³ Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie → National Union of Social Healthcare Insurance Funds – ⁴ Service Médical Rendu → Clinical benefit – ⁵ Tarification à l'activité → Activity-based pricing

Le SMR qu'est ce que c'est ?

Le service médical rendu (SMR) répond à la question : le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

SMR	Taux de remb.
Important	100-65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	0%

Le SMR prend en compte :

- La gravité de l'affection
- L'efficacité et les effets indésirables du médicament
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles
- Son intérêt pour la santé publique

Le SMR participe à la fixation du taux de prise en charge du médicament par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Et l'ASMR?

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) répond à la question : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, il est quantifié.

L'ASMR prend en compte :

- les moyens de prise en charge médicale déjà disponibles
- le comparateur (le meilleur moyen thérapeutique existant pour cette indication)
- le niveau actuel de couverture du besoin thérapeutique
- la comparaison entre le nouveau médicament et les traitements disponibles (efficacité, tolérance)

ASMR I	Major
ASMR II	Important
ASMR III	Moderate
ASMR IV	Minor
ASMR V	None

L'ASMR est un des éléments pris en compte pour la fixation du prix du médicament lors de la négociation entre la firme et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

ASMR V (inexistant) = un produit que n'apporte pas de progrès thérapeutique ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement

LES DIFFERENTS MECANISMES DE REGULATION^{1,2}

APPLICATION AUX MEDICAMENT INNOVANTS & ORPHELINS²




DRUGS PRICING PREDICTABILITY IN FRANCE: WHICH MANAGED-ENTRY AGREEMENTS SUIT THE BEST ?

Mouté AS¹, Sales JP¹, Planel MP¹, Rodrigues J²
¹Hospital pharmacy resident, University of Paris Descartes, France
²French Healthcare products Pricing Committee (CEPS), France

BACKGROUND

In France, drug price is negotiated between the French Healthcare Products Pricing Committee (the so-called CEPS) and manufacturers. Under some circumstances, the list price is associated with managed entry agreement.

OBJECTIVE

This analysis aims to identify if a correlation can be drawn between the rebate type, drug characteristics and their evaluation by the French National Authority for Health (HAS).

METHOD

A retrospective analysis of all drugs with a rebate agreement in 2021 was conducted. It exhaustively considers all drugs reimbursed in France since 2010. The characteristics analyzed were drug status (Orphan / Non orphan), Oncologic / Non oncologic drug, Added medical value (ASMR) score (I to IV, V), target population (0-1000; 1000-100 000; >100 000 patients/year) and type of rebate (capping, simple discount, price-volume, posology, daily treatment cost, and pay for performance). Data has been aggregated, providing confidentiality about which drugs and clauses are associated.

RESULTS

129 drugs were identified and 3 different analyses were performed:

1. Analysis based on drug status – Figure 1 and 2:
Most orphan drugs have a capping agreement (84%) and to a lesser extent a price-volume mechanism (46%). 67% of oncologic drugs have a simple discount and 46% have a price-volume agreement. Rebates are almost equally represented between non-orphan and non-oncologic drugs.
2. Analysis based on the HAS evaluation with the level of ASMR – Figure 3:
67% of innovative drugs (ASMR I to II) have a capping. Price-volume rebate is preponderant for drugs with minor added value (ASMR IV), for drugs with no added value (ASMR V), there is a balance between all kind of rebates.
3. Analysis based on target populations – Figure 4:
Capping rebates are more frequent in smaller target populations. For large target population (> 100 000 patients/year), all kind of rebates could be applied.

Figure 1: Type of managed entry agreement repartition for oncologic drugs and orphan drugs

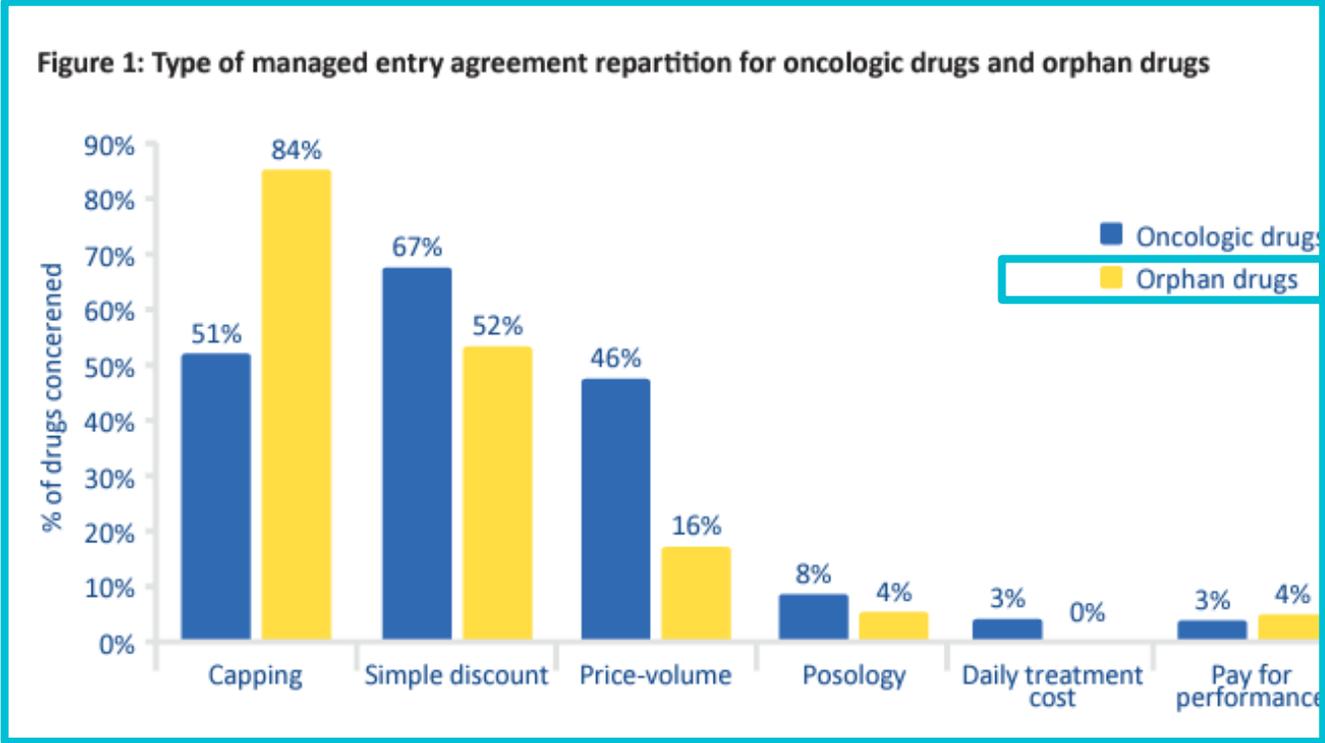


Figure 2: Type of managed entry agreement repartition for non-oncologic drugs and non-orphan drugs

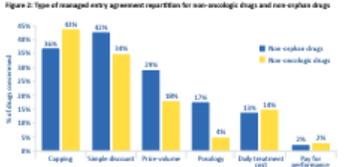


Figure 3: Type of managed entry agreement repartition according to the ASMR level

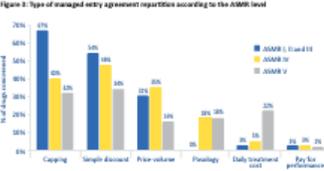
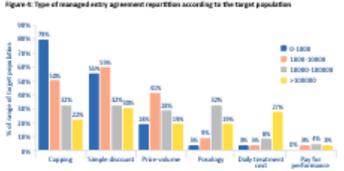


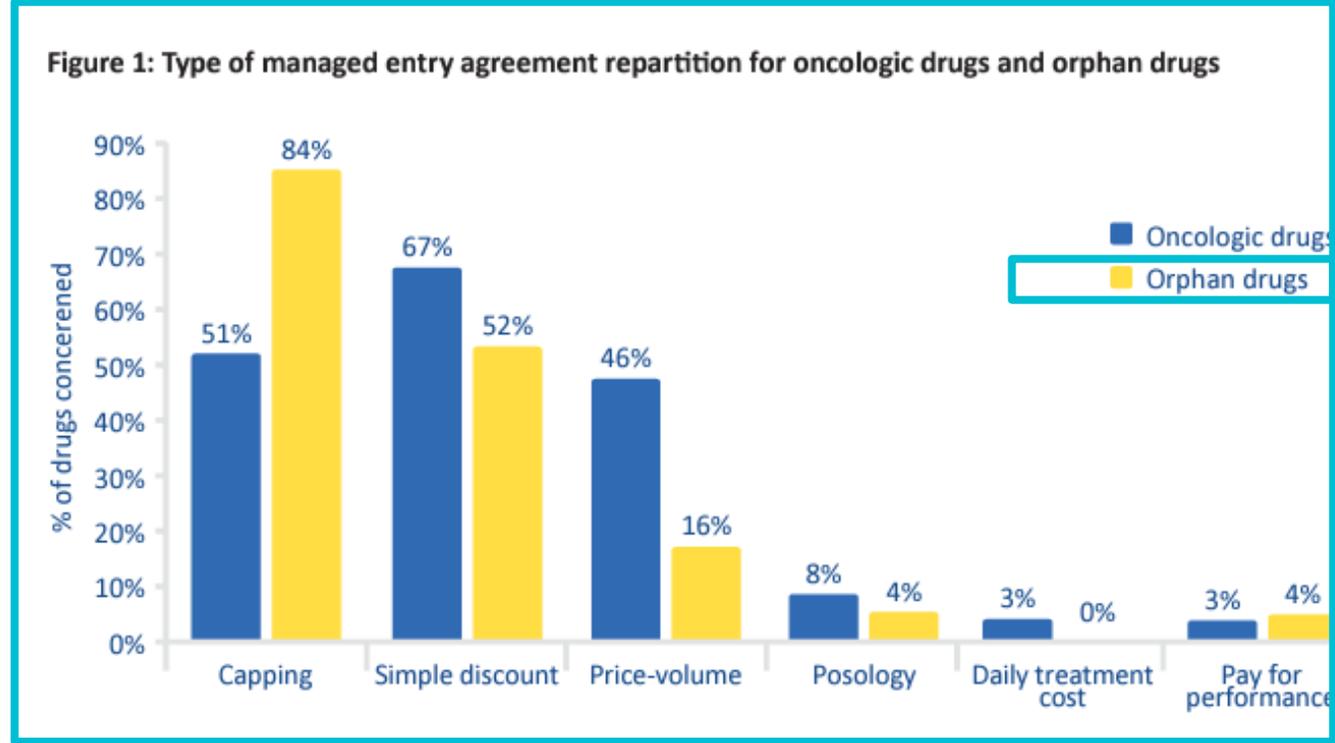
Figure 4: Type of managed entry agreement repartition according to the target population



CONCLUSION

Rebate types may be predicted depending on evaluation criteria and drug characteristics. The different pricing trends can be explained by the mechanisms of payment, for example, the fixed budget for orphan drugs has led to 84% of them being price capped. Price-volume agreements are mainly concentrated for oncologic drugs, which is characteristic of agreements related to multiple indication extensions. Most of drugs with an ASMR I, II or III are subject to a simple discount, due to the European facial price they are guaranteed to have, the net price could be lower.

ISPOR 2023 Annual European Congress, Copenhagen, Denmark, 3-4 November 2019



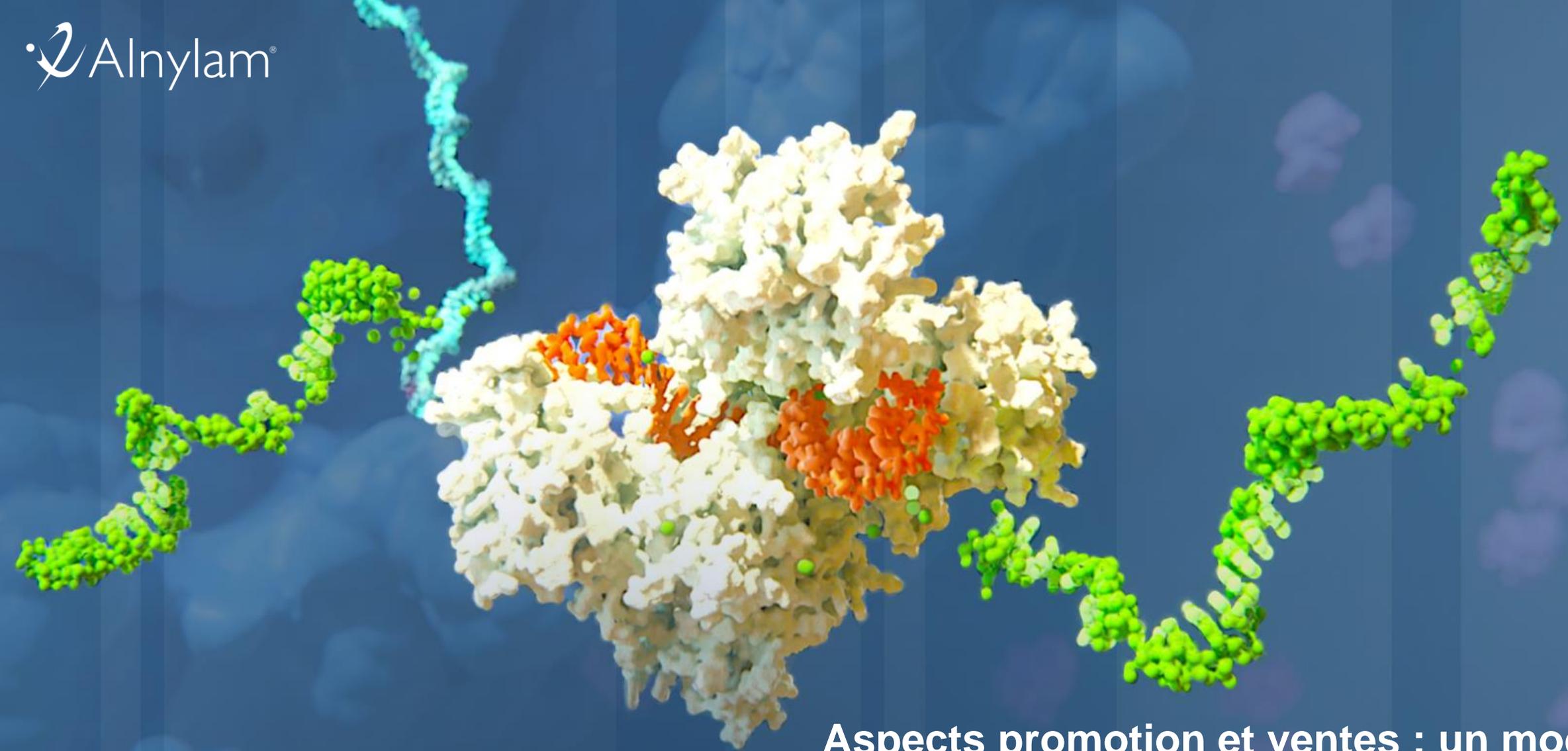
1. Rapport d'activité du CEPS 2022 : [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2022.pdf)

2. POSTER ISPOR données CEPS : [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/isp-or-2019---poster-drug-price-predictability-pdf.pdf?sfvrsn=ed57d0b5_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/isp-or-2019---poster-drug-price-predictability-pdf.pdf?sfvrsn=ed57d0b5_0)

|| Prix médicaments France

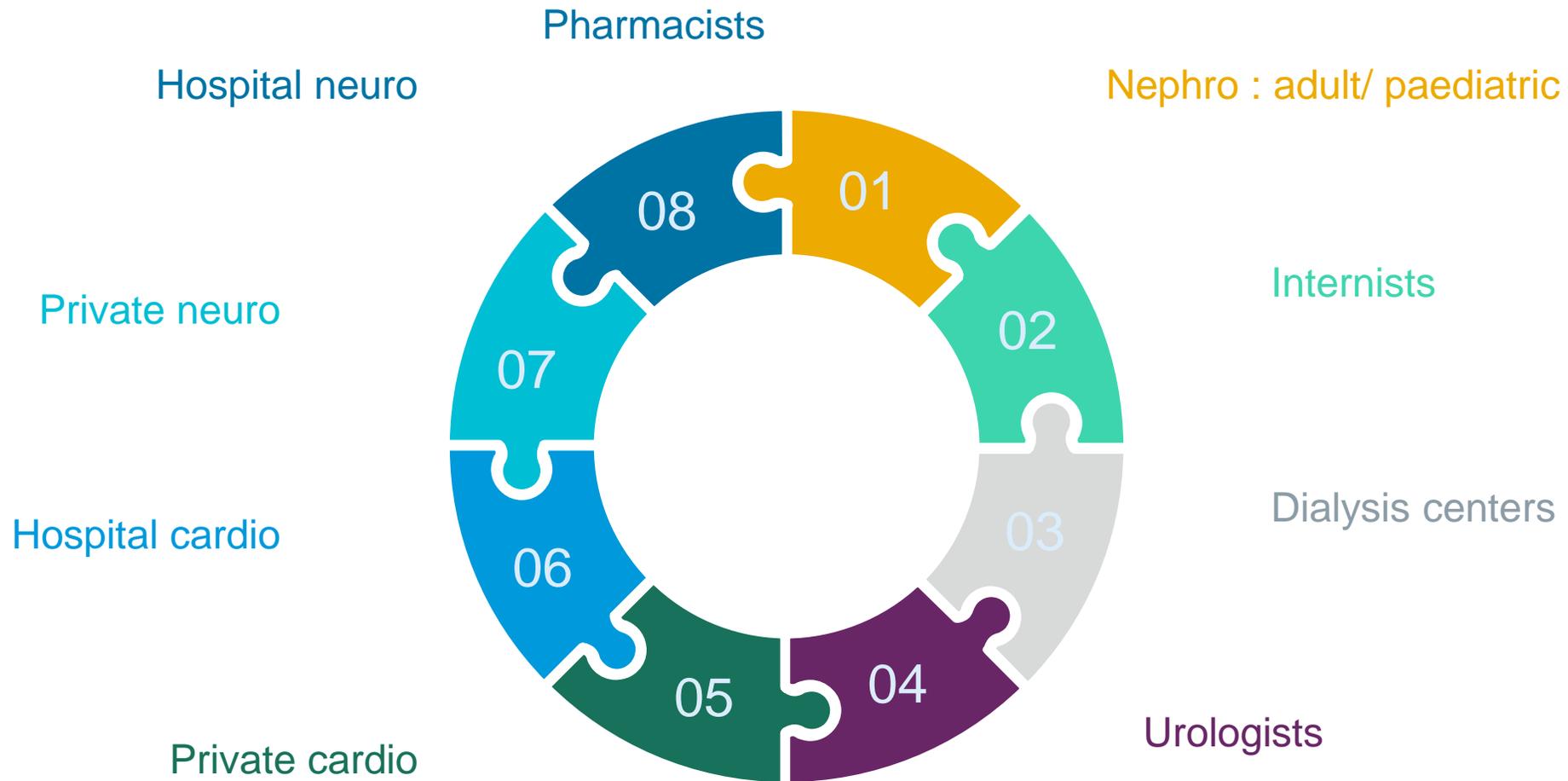
La plupart des médicaments orphelins sont encadrés par deux mécanismes de régulation afin de limiter le prix des thérapeutiques en France

- **Une différence de prix entre le prix facial** (= celui indiqué sur le JO et facturé aux hôpitaux) **et le prix net** (= prix réel que reçoit le laboratoire)
 - Le prix net correspond au prix négocié avec le CEPS. Il est fonction du niveau d'ASMR, à titre d'exemple une ASMR V doit générer des économies par rapport aux alternatives thérapeutiques.
 - En fin d'année, le laboratoire rembourse aux autorités la différence entre le prix facial et le prix net.
 - Ce mécanisme permet à l'Etat d'avoir des prix parmi les moins chers au niveau européen sans pénaliser le laboratoire dans ses négociations avec les autres pays de l'UE (le prix des médicaments étant généralement beaucoup plus élevé chez nos voisins UE (2 à 4 fois pour certains pays)).
- **Un cap qui correspond à une enveloppe budgétaire globale que les autorités sont prêtes à payer pour un médicament.**
 - Au-delà du cap, le laboratoire rembourse généralement entre 90% et 100% du prix aux autorités.



Aspects promotion et ventes : un modèle opérationnel spécifique aux maladies rares

Patients can be everywhere: the need for disease awareness to improve patient identification



Congresses
(regional/ national)

F/F
(MSL/ reps/ DAS)

Roundtables – P2P

Digital

Inventing a new model to address the specific rare disease needs - 1/2

1

Rare disease : awareness and patient finding at the core of the model

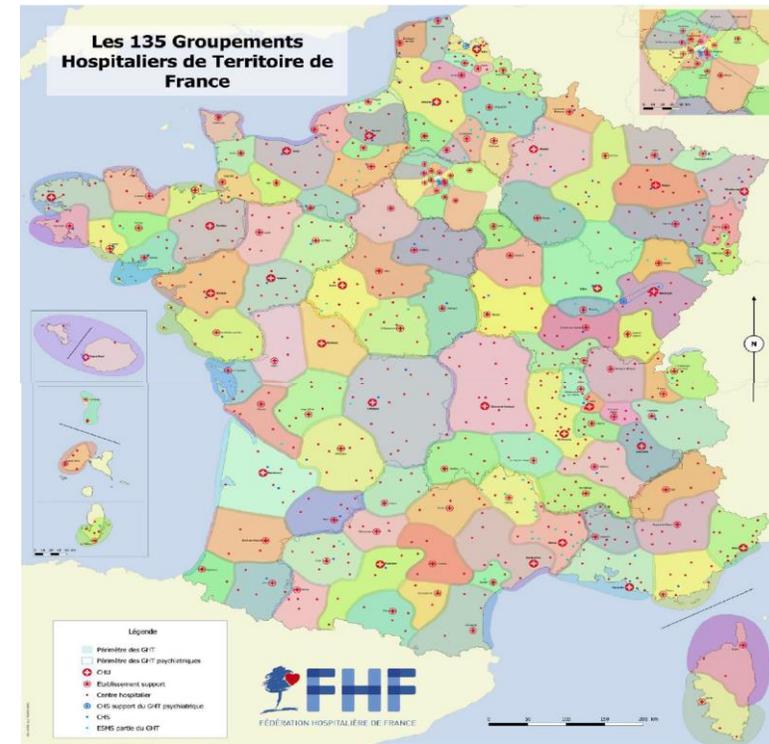
2

Drive early patient identification and referral to centers of excellence, centers of competence



Innovate with a Commercial model mixing:

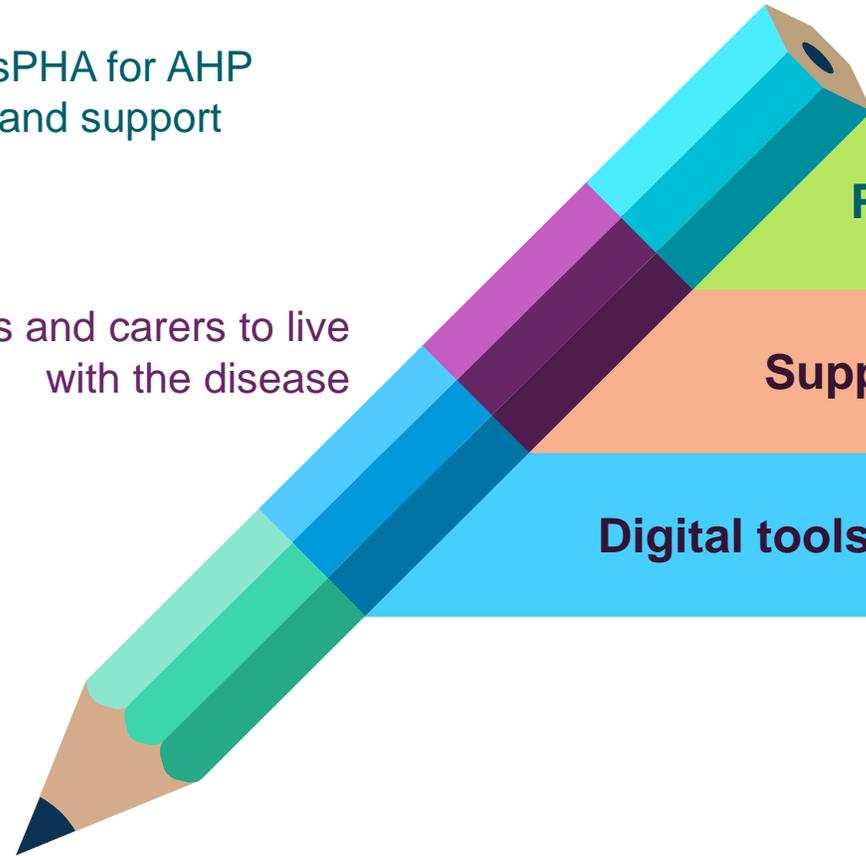
- internal « classical » Key account managers focused on key/ big university hospitals
- external fieldforce « disease area specialists » focused on the coverage of less expert centers for disease awareness, patient identification and referral



Innovative local approaches for patients

FreeOse for PH1, ESCOR-TTR for hATTR, sPHA for AHP
→ Ensure good observance and monitoring and support home administration

Develop specific materials to help patients and carers to live with the disease



Patient Support Programs

Support patient association

Digital tools to track the symptoms