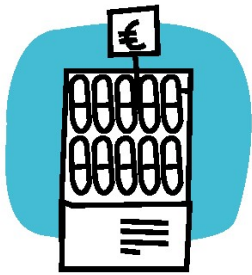


7. Les médicaments orphelins : législation, controverses et perspectives

- ➔ Je me présente, je suis Philippe Gorry, médecin de formation et chercheur en économie de l'innovation au GREThA, laboratoire d'économie du CNRS à l'université de Bordeaux. Je vais vous parler des médicaments orphelins. Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ? C'est le terme dédié aux médicaments qui traiteront des maladies rares bénéficiant d'un statut particulier s'accompagnant d'incitations économiques afin d'encourager la recherche et développement de l'industrie pharmaceutique. En tant qu'économistes de la santé ou de l'innovation, on peut
- ➔ s'interroger sur l'efficacité de cette législation pour la santé publique. Commençons par donner quelques définitions, faire un rappel historique et analyser la situation actuelle. « Maladie rare » est le nom donné à des maladies à l'étiologie variée, et dont le dénominateur commun est leur faible prévalence. Pour la majorité d'entre elles, aucun traitement possible n'existe. Elles sont caractérisées par une forte mortalité, souvent par une invalidité chronique avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs familles. Plus de 5 000 maladies sont identifiées et considérées comme orphelines en raison de l'absence de diagnostic et de traitement. Le développement de médicaments pour ces maladies a été limité par un manque de compréhension des mécanismes physiopathologiques, des contraintes en termes d'essais cliniques en raison du faible nombre de patients et du coût d'investissement prohibitif en recherche et développement pour des molécules aux faibles potentiels commerciaux. « Médicament orphelin », ou orphan drug en anglais, est le terme consacré aux médicaments qui traiteront des maladies rares. Après le scandale de la thalidomide dans les années 1960-1970, les règles de mise sur le marché des médicaments ont été renforcées aux Etats-Unis. L'industrie pharmaceutique s'est alors concentrée sur le modèle économique du blockbuster. Peu à peu, les médicaments destinés à de faibles populations de malades, et donc peu rentables, ont disparu du marché. Dans ce contexte, l'association de patients de maladies rares NORD, National Organization for Rare Disorders, a milité aux Etats-Unis pour l'adoption d'une législation adaptée. Pour encourager le développement de ces médicaments, une législation a été mise en place en 1983 aux Etats-Unis, puis dans l'Union européenne en 2000. L'introduction de ce statut orphelin apporte des incitations importantes au développement des médicaments pour les entreprises pharmaceutiques. Aux Etats-Unis, pour l'Orphan Drug Act une maladie rare touche moins de 200 000 américains. Voici les critères retenus par l'Agence européenne du médicament, ou EMA : faible prévalence de la maladie, moins de 1/2 000 dans la population, gravité, et bénéfice attendu significativement pour les patients. Le statut de médicament orphelin est différent de l'AMM, l'autorisation de mise sur le marché. Les mesures incitatives sont réglementaires et financières. Sur le plan réglementaire, il s'agit d'une exclusivité de marché, indépendante du monopole éventuel lié à un dépôt de brevet. Cette exclusivité est de sept ans aux Etats-Unis et de dix ans en Europe. Sur le plan financier, des subventions de recherche sont accordées aux Etats-Unis par le NIH, le National Institute of Health, dans le cadre du programme SBIR, Small Business Innovation Research, ou en Europe avec les programmes de recherche. Ce sont aussi des réductions de taxes réglementaires liées à la mise sur le marché du médicament ou même un crédit d'impôt accordé aux Etats-Unis permettant le remboursement de la moitié des frais des essais cliniques. Les agences de médicaments offrent un accompagnement aux entreprises pour l'élaboration de leur dossier de mise sur le marché. Il s'agit d'un processus réglementaire en deux étapes. ? n'importe quel moment du développement du médicament, promoteurs, entreprises, universités, associations

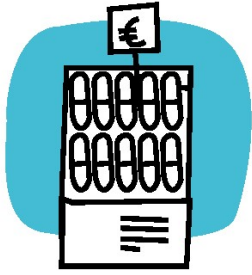




7. Les médicaments orphelins : législation, controverses et perspectives

- ou personnes physiques peuvent demander un statut orphelin, mais les avantages liés à ce statut se mettront surtout en place à la date de l'AMM. Un médicament peut faire l'objet d'autant de statuts orphelins divers que d'indications thérapeutiques, donc une maladie orpheline peut être la cible du développement de plusieurs médicaments orphelins. Rappelons que l'exclusivité de marché accordée par ce statut est indépendante du monopole brevet. Selon le temps de développement d'un médicament, sept à douze ans, ou plus, la date de dépôt d'un
- éventuel brevet protégeant le médicament orphelin, l'exclusivité de marché accordée prolongera ou non le monopole d'exploitation d'une à plusieurs années, afin d'optimiser le retour sur investissement de la R & D. Après 35 ans de législation américaine en faveur des médicaments orphelins et plus de 15 ans de législation européenne, la FDA et l'EMA ont accordé respectivement plus de 4 000 statuts orphelins aux Etats-Unis et près de 2 000 en Europe. Comme le montre ce graphique, le nombre de statuts orphelins est modeste au début, environ 50 demandes par an en bleu, jusqu'au tournant des années 2000, date à laquelle une forte augmentation des demandes enregistrées en Europe, en gris, est observée parallèlement à la hausse des demandes aux Etats-Unis. Pourtant, seule une minorité de demandes de statut orphelin a abouti à une AMM : plus de 600 aux Etats-Unis et une centaine en Europe, soit de 5 à 15 % des demandes. Cette législation a contribué à l'élaboration de produits biotechnologiques innovants pouvant bénéficier aux patients avec des maladies rares dans les différentes pathologies. L'Adagen a été la première enzymothérapie de substitution, mise sur le marché dès 1984, pour traiter le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase, ou syndrome ADA. Aujourd'hui, la société biotechnologique Genzyme, rachetée par Sanofi, a mis sur le marché des médicaments orphelins pour traiter des maladies génétiques du métabolisme comme les maladies de Fabry, de Gaucher ou de Pompe. De fait, cette législation a soutenu bien des opportunités de relais de croissance pour les firmes pharmaceutiques à la recherche essouffée ces dernières années. Le modèle d'affaires de ce secteur est ainsi passé du blockbuster au nichebuster comme source de profits. De nombreuses dérives ont été observées. La moitié des médicaments orphelins mis sur le marché sont des thérapies antinéoplasiques. De façon générale, l'enregistrement de statuts orphelins concerne très peu de maladies au regard du nombre de maladies orphelines existantes. Sept des dix médicaments orphelins et anticancéreux les plus vendus aux Etats-Unis sont de véritables blockbusters générant plus d'un milliard de dollars par an. Des molécules comme le Glivec ont été mises sur le marché, protégées par plusieurs statuts orphelins relevant d'une stratégie de salami slicing, couvrant plusieurs indications thérapeutiques et donc une population cible agrégée, bien supérieure à la prévalence des maladies rares. Dans certaines situations, elles permettent à un médicament bientôt générique de prolonger un monopole en obtenant un statut orphelin sur une nouvelle indication. Ce fut le cas du sildénafil, mis sur le marché pour des troubles de l'érection puis utilisé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire chez le nouveau-né. Enfin, le coût du traitement associé aux médicaments orphelins oscillerait entre mille et des centaines de milliers d'euros par an et par patient. La disponibilité accrue de ces médicaments avec leurs coûts très élevés et leur utilisation pour traiter l'état morbide chronique lancent le débat de la soutenabilité de nos systèmes sociaux. Outre le nombre de statuts orphelins enregistrés, on peut s'interroger sur l'efficacité de cette législation sur le développement de médicaments. Ses effets sont peut-être indirects, liés, par





- exemple, à la révolution biotechnologique, au séquençage du génome humain, aux politiques soutenant le transfert technologique entre universités et entreprises, etc. Par ailleurs, il reste à démontrer que de l'exclusivité de marché ou du crédit d'impôt est l'incitation la plus efficace auprès des entreprises. Cette classe de médicament ne saurait échapper à l'évaluation médicoéconomique, sauf à craindre un usage inadapté aux maladies rares de méthodes classiques. En dehors de nombreux rapports de sociétés de consultance, il existe à ce sujet peu de travaux académiques
- robustes et cela a des conséquences sur la prise de décision publique. Fin novembre 2017, le Congrès américain a décidé de supprimer le crédit d'impôt lié au statut orphelin, au grand dam des associations de patients.

7. Les médicaments orphelins : législation, controverses et perspectives

