

DESS EN ECONOMIE ET MANAGEMENT DE LA SANTE

(Master in Health Economics and Management)

MEDICAMENTS ORPHELINS: UN STATUT PARTICULIER ?

Lausanne, 8 décembre 2005
Martine Vidoudez

Directrice du mémoire:

Madame Anne Decollogny, Pharmacienne, Responsable du DESS en économie et politique du médicament, Institut d'Economie et Management de la Santé (IEMS).

Expert:

Dr Kamel Besseghir, Vice President Research & Evaluation Debiopharm SA, Lausanne.

TABLE DES MATIERES :

1. INTRODUCTION	3
2. OFFICES D'ENREGISTREMENTS	3
2.1 FDA (FOOD DRUG AND ADMINISTRATION).....	4
2.1.1 <i>Définition</i>	4
2.1.2 <i>Mesures et procédures incitatives</i>	4
2.1.3 <i>Impact</i>	7
2.2 EMEA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY).....	8
2.2.1 <i>Définition</i>	8
2.2.2 <i>Mesures et procédures incitatives</i>	9
2.2.3 <i>Impact</i>	10
2.3 SWISSMEDIC	11
2.3.1 <i>Définition</i>	11
2.3.2 <i>Mesures et procédures incitatives</i>	11
2.3.3 <i>Impact</i>	11
3. UN STATUT PARTICULIER	12
3.1 ETHIQUE.....	12
3.1.1 <i>Allocations des ressources</i>	12
3.1.2 <i>Essai clinique</i>	14
3.2 LIMITE ORPHELIN/NON-ORPHELIN.....	17
3.2.1 <i>Exemple d'un médicament orphelin</i>	18
3.2.2 <i>Les maladies négligées</i>	20
4. CONCLUSION.....	23
5. BIBLIOGRAPHIE.....	24
6. ANNEXES	26
ANNEXES 1, 1 ¹ , 1 ² , 1 ³ : DÉFINITIONS.....	26
ANNEXES 2, 2 ¹ , 2 ² : DÉCLARATION D'HELSINKI	26

1. INTRODUCTION

La maladie est une part inhérente à la vie, mais certaines maladies sont plus courantes que d'autres. Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes en regard de la population générale. Le seuil de prévalence qui définit une maladie rare varie selon les pays; aux USA, il est par exemple inférieur à 200'000 cas, ce qui signifie que la maladie doit toucher moins de 200'000 Américains pour être reconnue comme rare ou orpheline; par contre dans la Communauté européenne, il est de 5/10'000, ce qui signifie que la maladie doit toucher moins de 5 personnes sur 10'000 pour être reconnue comme rare ou orpheline. Il faut être conscient qu'une maladie peut être rare dans une certaine zone et fréquente dans une autre. Certains pays ont donc plus d'intérêts à voir se développer certains médicaments que d'autres. La rentabilité d'un médicament et le marché qu'il touchera sont des aspects que les entreprises prennent en compte quand il s'agit d'investir dans le développement d'un médicament. De là découle toute la problématique du développement de thérapies pour ces maladies dites orphelines. Ainsi des pays comme les Etats-Unis ou ceux de la Communauté européenne ont mis en place des procédures afin d'inciter les firmes pharmaceutiques à développer des médicaments contre ces maladies. Il s'agit par exemple de l'obtention d'une exclusivité commerciale ou encore d'une assistance à l'élaboration des protocoles.

Il est de rigueur de ne pas faire un amalgame entre les maladies orphelines et les maladies négligées. En effet, la problématique des maladies négligées, qui par ailleurs peuvent toucher tout aussi bien un petit nombre qu'un grand nombre de personnes, est d'un autre ordre. Il s'agit là en effet plutôt d'un fait de faible part de marché des pays où elles sévissent principalement, à savoir surtout les pays en voie de développement. C'est ainsi que de nombreuses maladies négligées sont encore souvent à l'heure actuelle sans traitement ni prophylaxie vaccinale. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé par exemple un programme comme le TDR (Tropical Disease Research) qui vise à combattre diverses maladies parasitaires.

Les maladies rares se comptent par milliers à travers le monde, il y a en déjà plus de 6000 qui ont été définies et de par l'avancée de la technologie un nombre toujours plus grand est découvert. Une maladie rare est souvent d'origine génétique, environ 80% d'entre elles, mais elle peut très bien aussi être d'origine infectieuse, auto-immune ou autres. Les maladies rares sont fréquemment des maladies graves, chroniques, évolutives où le pronostic vital est souvent en jeu. L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile¹, la neurofibromatose, l'ostéogenèse imparfaite ou le syndrome de Rett. Cependant plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique ou le sarcome de Kaposi. Beaucoup de maladies rares s'accompagnent de déficits sensoriel, moteur, mental, et parfois de stigmates physiques. Les personnes atteintes de maladies rares sont plus vulnérables, sur le plan psychologique, social, économique et culturel. Il apparaît donc essentiel, de par l'augmentation du nombre de maladies rares découvertes, qu'il y ait en parallèle un développement de médicaments pour les traiter ou une recherche d'indication supplémentaire pour des médicaments déjà enregistrés. Ces médicaments ont alors la dénomination de médicaments orphelins. Ce travail va être articulé de façon à voir comment une entreprise peut obtenir le statut de médicament orphelin, ce qui l'incite à le demander et en quoi ce statut est particulier sous différents aspects.

2. OFFICES D'ENREGISTREMENTS

Certains pays ont créé une structure spécialisée au sein de leur office d'enregistrement en ce qui concerne les médicaments orphelins afin d'encourager l'initiative privée à s'intéresser à leurs développements. Dans le cadre de ce travail, seront traités les cas des Etats-Unis (FDA), de l'Union Européenne (EMA) et de la Suisse (SWISSMEDIC).

¹ Définitions des maladies voir Annexes 1, 1¹ et 1²

2.1 FDA (Food Drug and Administration)

2.1.1 Définition

Les Etats-Unis ont signé en janvier 1983 l'« Orphan Drug Act (Public Law 97-414) » qui est une législation sur les médicaments orphelins. Cette loi énonce que « tout médicament orphelin est indiqué pour une maladie ou une circonstance assez rare aux Etats-Unis pour que l'on ne puisse raisonnablement en amortir les coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national ». A noter que cette loi a émergé suite à la pression d'associations de malades.

En 1984, il y a eu un amendement (Public Law 98-551) qui délimite la notion de rareté. Le concept de faible prévalence, qui est le rapport du nombre de cas d'une maladie à l'effectif d'une population donnée, est alors introduit : « Une maladie ou une circonstance rare par définition affecte moins de 200'000 individus aux Etats Unis (ce qui correspondait à l'époque à moins de 7.5 personnes sur 10'000 et actuellement à moins de 6.7 personnes sur 10'000) ou affecte plus de 200'000 individus aux Etats-Unis sans permettre d'amortir les coûts de développement et de distribution du médicament orphelin sur le territoire national ». En effet, les coûts de développement étant devenus ce qu'ils sont, à savoir que les chiffres courants présentés dans l'article de JA. DiMasi, RW. Hansen et HG. Grabowski² sont de US \$ 802 millions pour l'année 2000 et qu'il faut compter qu'il est nécessaire d'étudier un grand nombre de substances avant de déboucher sur une commercialisation, l'industrie se concentre en général plutôt alors vers le développement de produits « blockbuster », c'est-à-dire de produits qui vont rapporter plus d'un milliard en une année et qui concernent en général des maladies courantes.

En 1985, un autre amendement (Public Law 99-91) a été passé; la notion de médicament orphelin a été élargie aux produits autres que les médicaments, notamment les dispositifs médicaux et les aliments spéciaux. En 1988, il a été amendé (Public Law 100-190) que le fabricant doit solliciter le statut de médicament orphelin avant que ne soit déposée la demande d'autorisation de commercialisation. Un médicament ne doit donc pas avoir fait l'objet d'une autorisation de commercialisation délivrée préalablement dans l'indication pour laquelle le statut d'orphelin est réclamé. Cette mesure a certainement été mise en place afin d'éviter que le fabricant ne fasse recours au statut d'orphelin qu'après constatation que son produit n'a pas le marché prévu. L'attribution du statut de médicament orphelin ne se fait donc pas par médicament, mais par indication.

En 1992, la FDA a émis encore un autre amendement afin de favoriser les incitations de l'« Orphan Drug Act » sans permettre des abus. Si le médicament est apparemment identique à un produit déjà approuvé dans la même maladie rare, le promoteur doit être capable de justifier la supériorité clinique de son traitement, qui sera alors considéré comme une nouvelle substance active. L'efficacité du médicament doit être démontrée dans le cadre de la prévention, du diagnostic ou du traitement de la maladie rare.

Un bureau du médicament orphelin a été créé au sein de la FDA, à savoir l'OOPD (Office of Orphan Products Development). Il a en charge de promouvoir le développement de produits qui peuvent être prometteurs pour le diagnostic et/ou le traitement d'une circonstance ou d'une maladie répondant aux critères d'indication orpheline. C'est lui aussi qui délivre le statut d'orphelin.

2.1.2 Mesures et procédures incitatives

L'octroi du statut de médicament orphelin est obtenu sur la base d'un dossier. Il doit comprendre des éléments administratifs courants tels que le nom et l'adresse du promoteur, le nom et l'adresse du fabricant de produits, la dénomination commune internationale du médicament, la dénomination spéciale du médicament. Il doit aussi contenir la description de la maladie pour laquelle l'emploi du médicament est revendiqué et les conditions d'utilisation prévues, tout comme une description du

² JA. DiMasi, RW. Hansen, HG. Grabowski. The price of innovation : new estimates of drug developments costs. *Journal of Health Economics*: 22 (2003) 151-185

médicament et un argumentaire sur le rapport bénéfice-risque, un résumé des principales données pré-cliniques et cliniques relatives à l'usage du produit dans l'indication revendiquée ainsi que la documentation de base sur ce sujet, y compris toutes données positives, négatives ou non-concluantes. Le cas échéant, le promoteur doit prouver la supériorité clinique de son traitement ce qui peut être difficile en pratique. En effet, cela signifie la mise en place d'études comparatives et par là même de rechercher un pool de patients. Etant donné qu'il s'agit de maladies rares, le recrutement des patients n'est pas des plus aisés, tout comme l'est la récolte des données déjà disponibles. La recherche de ces résultats ainsi que le déroulement de l'étude afin de détecter une éventuelle différence entre les deux traitements peuvent s'avérer être laborieuses. En effet, si les deux traitements sont de même type, la preuve de différence est d'autant plus dure à montrer. Il est clair qu'aucun nouveau traitement ne sera mis à disposition de malades sans avoir au préalable fait ses preuves dans des études cliniques rigoureuses. Le dossier doit aussi comporter des informations sur la taille et les autres principales caractéristiques de la population susceptibles d'être traitées aux USA, toutes les informations disponibles, publiées ou non, doivent être fournies. Une estimation des coûts de développement et de distribution du médicament doit être faite ainsi qu'une prévision des ventes potentielles aux USA, démonstratives de l'absence de rentabilité de la commercialisation du produit. Le promoteur doit aussi certifier que c'est lui qui sera partie prenante dans le développement, la production et la vente du produit pour lequel il demande le statut d'orphelin. Le dossier doit aussi contenir l'autorisation du promoteur donnée à la FDA de publier des informations sur le produit et l'indication reconnue.

La FDA est tenue de donner une réponse au promoteur sur la désignation de sa molécule en tant que médicament orphelin dans l'indication revendiquée, dans un délai maximal de 60 jours après réception de la demande. Lorsque le médicament obtient le statut de médicament orphelin, l'information est publiée dans le « Federal Register ». La désignation orpheline et la demande d'autorisation de mise sur le marché sont deux étapes nécessaires avant qu'un médicament orphelin ne puisse être commercialisé. Chaque décision est prise par une entité spéciale au sein de la FDA. C'est l'OOPD qui délivre le statut d'orphelin et ce sont les différents centres d'évaluation (médicament-produits biologiques-aliments spéciaux -dispositifs médicaux) qui délivrent l'autorisation de mise sur le marché.

L'Orphan Drug Act a été passé dans le but de stimuler la recherche, le développement et la mise sur le marché de produits pour traiter les maladies qui ont une faible prévalence. Rappelons que la prévalence représente une proportion de personnes d'une population atteintes à un moment donné par un problème de santé donné, incluant à la fois les nouveaux cas et les anciens. En ce qui concerne les maladies orphelines, il s'agit souvent de maladies durables de par leur déficience génétique, il est donc plus intéressant de regarder la prévalence que l'incidence, car l'incidence dans ces cas-là est faible, il y a peu de nouveaux cas. La prévalence donne donc une idée du « stock » de patients à prendre en charge. Cependant, il est clair, qu'il est tout à fait pertinent de tenir compte aussi de l'incidence dans le cas de maladies ayant une durée inférieure à une année. Cette mission s'accomplit par différents mécanismes. Le premier est d'octroyer 7 ans d'exclusivité quant à la commercialisation à partir de la date d'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché. Cette période d'exclusivité commerciale fournit une protection contre la venue de « me-too³ » sur le marché. A noter que l'émergence de génériques par la suite est peu probable du fait de la fermeture du marché des médicaments orphelins. Un autre concerne la recherche, à savoir des crédits d'impôts sur le coût des essais cliniques (en général 50%). Un autre mécanisme est la mise en place de l'OOPD, comme cité précédemment, afin de coordonner, d'assister et de faciliter les promoteurs dans leur démarche pour l'obtention du statut de produit orphelin. L'OOPD interagit avec les corps médicaux, les unités de recherche, les organisations professionnelles, le milieu académique, l'industrie pharmaceutique aussi bien qu'avec les groupes de patients.

Les personnes atteintes de maladies rares doivent malheureusement bien souvent attendre longtemps avant d'être diagnostiquées et traitées. C'est pourquoi le fait même qu'il y ait de la recherche dans ce domaine leur permet d'avoir un accès plus rapide à ces traitements. En effet, de par le statut particulier des médicaments orphelins qui souvent sont les seuls moyens satisfaisants pour traiter les dites maladies, il est important qu'une possibilité soit offerte aux patients pour en bénéficier au plus tôt. Il y a donc certes la possibilité de participer au dit essai clinique et ainsi de jouir des nouveaux

³ Définition voir Annexe 1¹

médicaments avant l'autorisation de mise sur le marché, mais pour cela il faut encore correspondre aux critères d'inclusion requis pour l'essai clinique voulu. Il y a donc d'autres cas de figures possibles mis à part participer à un essai clinique pour accéder au plus tôt à un traitement. Il est clair que les mesures décrites ci-dessous sont valables aussi bien pour les médicaments orphelins que pour les autres, mais elles ne sont que plus importantes pour les médicaments orphelins de par la criticité des maladies qu'ils traitent et du manque d'alternatives satisfaisantes en terme de traitement pour ces maladies-là.

Le premier cas de figure est d'avoir recours à ce qu'on appelle l'usage compassionnel d'un médicament. Il s'agit d'un « Treatment IND (Investigational New Drug) » (21CFR312.20 – 312.38). L'IND correspond à la demande que fait la firme auprès de la FDA pour pouvoir commencer des essais cliniques. Le « Treatment IND » a été mis en place en 1987 dans le but de rendre disponible au plus tôt dans le processus de développement les médicaments qui servent à traiter de graves maladies. En effet, la FDA a permis d'utiliser un médicament qui est sous investigation (essai clinique en cours) pour autant qu'il y ait eu préalablement une évidence de son efficacité et que le médicament serve à traiter une maladie grave ou qui met en péril l'existence ou s'il n'y a aucun autre moyen disponible pour traiter cette maladie. Ce statut est attribué pour des médicaments qui vont être très certainement approuvés dans un laps de temps assez court, car la plupart du temps ils se trouvent en phase III d'analyse, mais il se peut que dans certaines circonstances, un médicament ne soit qu'en phase II. A noter que la plupart des médicaments qui ont pu être utilisés en usage compassionnel étaient des médicaments orphelins : des 21 « Treatment IND » répertoriés depuis l'entrée en vigueur en 1987 à septembre 1991, 18 étaient désignés comme produits orphelins. Une chose importante à souligner est que ces patients sont hors essai clinique, ce qui signifie que leurs données ne peuvent pas être cumulées à celles des patients enrôlés dans ledit essai clinique. Il n'en demeure pas moins que c'est tout de même une source d'information supplémentaire pour la FDA en ce qui concerne la tolérance du médicament testé.

Une autre possibilité aux Etats-Unis est lorsque le produit a été classifié groupe C. Ce type de classification a été mis au point dans les années septante en accord avec L'Institut National du Cancer et la FDA afin de permettre un accès à des médicaments anti-tumoraux avant leur mise sur le marché. Ces médicaments doivent être administrés sous le contrôle de praticiens expérimentés et dans le cadre d'un protocole bien déterminé. En effet, les patients doivent répondre à plusieurs critères, à savoir avoir eu un traitement standard mais qui n'a pas marché, être inéligible pour aucun des essais cliniques en cours de ce médicament, ne pas avoir d'autres alternatives acceptables de traitement, avoir un cancer diagnostiqué pour lequel le médicament sous investigation a démontré une activité et être susceptibles de retirer plus de bénéfices que de risques de la prise de ce médicament. Maintenant la désignation de groupe C est appelée Group C/Treatment IND. Ce procédé permet à L'Institut National du Cancer d'obtenir des informations supplémentaires en ce qui concerne la tolérance et l'activité de ces médicaments avant leur mise sur le marché. Les médicaments avec la désignation Groupe C sont toujours gratuits et les centres Medicare et Medicaid⁴ couvrent les soins nécessaires associés à ces traitements anti-tumoraux. A noter que certains types de cancers touchent moins de 200'000 patients aux USA et de ce fait leur médicament bénéficie aussi du statut de médicament orphelin.

L'OOPD s'occupe aussi de gérer l' Orphan Products Grants Program qui fournit des fonds pour la recherche clinique dans le domaine des maladies rares. Chaque application doit proposer une étude clinique indépendante en vue de faciliter l'approbation du produit pour l'utilisation dans une maladie ou condition rare par la FDA. L'étude doit porter soit sur un produit encore non approuvé, soit sur une utilisation non approuvée d'un produit déjà sur le marché. Toutes les études sur les médicaments doivent être conduites sous une IND (Investigational New Drug Application). Les applications de demande sont d'abord vues par l'OOPD, puis évaluées par un comité d'experts indépendants et pour finir par le National Advisory Council pour la concurrence. Un ordre de priorité est alors établi entre les différentes applications. Le budget courant annuel est d'environ US \$ 13 millions. Les fonds sont d'abord répartis aux études déjà en cours, puis sur de nouveaux projets selon leur ordre de priorité déterminé au préalable. Les études de phase I peuvent recevoir jusqu'à US \$200'000 par année et celles de phase II et III jusqu'à US \$350'000 par année. Les études pré-cliniques ne peuvent pas entrer en lice pour recevoir des fonds.

⁴ Définitions voir Annexe 1¹

2.1.3 Impact

Il a été observé que l'« Orphan Drug Act » a vraiment stimulé le développement de produits contre les maladies rares. Comme on peut le voir dans la figure 1 ci-dessous, la FDA a reconnu comme orphelins 1063 produits sur un laps de temps de 17 ans et a mis sur le marché 218 de ces produits. Il faut toutefois souligner qu'il y a beaucoup d'appelés et peu d'élus. En effet le nombre de mises sur le marché ne correspond qu'à environ 20% du nombre de désignations. Cela peut peut-être s'expliquer par la difficulté à démontrer une activité clinique en pratique ou alors une supériorité clinique dans le cas où un médicament similaire est déjà sur le marché.

Une même molécule peut avoir plusieurs désignations orphelines car elle peut être indiquée pour différentes indications. On peut citer comme exemple le Gleevec® (Imatinib mesylate) qui à la fois a le statut d'orphelin pour l'indication de la leucémie chronique myéloïde et pour l'indication des tumeurs stomales gastro-intestinales (<http://www.fda.gov/orphan/designat/allap.rtf>). Une même indication peut correspondre à différentes molécules pour autant que la firme qui fabrique la deuxième molécule prouve sa supériorité par rapport à la première. On peut citer comme exemple l'indication contre la maladie de Gaucher de type 1, les molécules alglucérase (Ceredase®) et imiglucérase (Cerezyme®) (<http://www.fda.gov/orphan/designat/allap.rtf>). Un autre cas de figure est celui où une molécule peut avoir à la fois une indication orpheline et une indication courante. On peut citer l'époétin alfa qui d'une part a deux indications orphelines, le traitement de l'anémie associée avec une insuffisance rénale en phase terminale et le traitement de l'anémie associée avec une infection HIV ou un traitement HIV, et d'autre part le traitement par exemple de tout patient ayant des valeurs d'hémoglobine diminuées (<http://www.fda.gov/orphan/designat/allap.rtf>). Bien que le marché des médicaments orphelins soit typiquement petit, il peut s'avérer tout de même intéressant, car il est prévisible en ce qui concerne l'indication orpheline, le prix de ces médicaments est plutôt haut, les barrières à l'entrée sont petites et le marché peut être finalement bien plus large que seulement l'indication orpheline dans laquelle il a été enregistré. En effet, d'un point de vue du fabricant, la législation américaine est plus avantageuse que celle de la Communauté européenne (citée ultérieurement), car il n'y a pas de révision du statut d'orphelin lors de la période d'exclusivité commerciale.

La variation à la baisse dans la courbe des désignations à partir de 1990 dans la figure ci-dessous s'explique par le fait que de nombreux amendements et révisions de la loi de l'Orphan drug Act de 1983 ont été discutés à partir de cette période. Il s'agissait par exemple que lorsque les ventes d'un médicament atteindraient le cap des US \$200 millions, le médicament perdrait son statut d'orphelin, ou encore de réduire le temps de l'exclusivité de 7 à 5 ans. Cela a créé alors un climat d'incertitude pour les firmes faisant de la recherche et du développement et elles étaient ainsi plus « frileuses » à vouloir investir dans le domaine des maladies rares.

Un autre chiffre qu'il est intéressant de mentionner pour donner un ordre d'idée du marché des médicaments orphelins est le nombre de médicaments non orphelins enregistrés par la FDA en moyenne sur un mois. Il y a eu par exemple pour l'année 1999 plus de deux fois plus de médicaments non orphelins approuvés en moyenne par mois que la totalité de médicaments orphelins sur une année. A noter que quand on parle d'approbation par la FDA, il s'agit aussi bien de nouvelles molécules, que de nouvelles indications ou précisions quant à la sécurité du médicament. La part de nouvelles molécules reste malgré tout faible. (<http://www.fda.gov/cder/da/da.htm>)

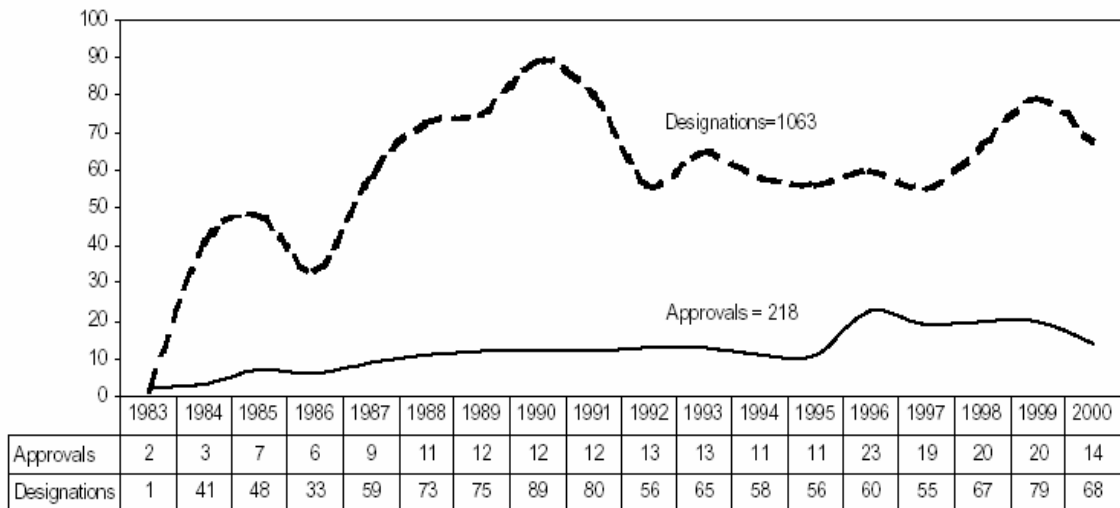


Figure 1: Total des désignations de statut d’orphelin et de mises sur le marché aux USA entre 1983 et 2000. (source: Department of Health and Human Services, Office of Inspector General, <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-09-00-00380.pdf>).

“Orphan designations” sont pour les produits que la FDA a désignés comme pouvant être utilisés pour traiter une maladie rare.

“Orphan approvals” sont pour les produits que la FDA a désignés comme prêts pour être mis sur le marché américain.

2.2 EMEA (European Medicines Agency)

2.2.1 Définition

La Communauté européenne a légiféré en décembre 1999 sur les médicaments orphelins (règlement CE no141/2000). Ce règlement est entré en vigueur en avril 2000 lorsque la Commission a adopté le règlement d’application (CE no847/2000) établissant les dispositions d’application des critères de désignation d’un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir qu’il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d’une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite. Il s’agit là d’une mesure de prévalence, c’est-à-dire du « stock » des personnes atteintes d’une maladie à un moment donné. Comme cité précédemment, la prise en compte de l’incidence est nécessaire quand il s’agit de maladies ayant une durée inférieure à une année. Il obtient aussi la désignation de médicament orphelin lorsqu’il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d’une maladie mettant la vie en danger, d’une maladie très invalidante ou d’une affection grave et chronique, et qu’il est peu probable que, en l’absence de mesures d’incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l’investissement nécessaire. Il obtient aussi la désignation si le promoteur peut établir qu’il n’existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s’il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. On entend par bénéfice notable « un avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués au patient ».

Un « médicament similaire », médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique, peut obtenir la désignation d'orphelin si le promoteur peut prouver qu'il est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur parce qu'il apporte une contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient.

Un bureau a été créé au sein de l'EMA, à savoir le COMP (Comité des Médicaments Orphelins) qui est en charge d'examiner les demandes de désignations déposées. Il sert aussi à conseiller et à assister la Commission Européenne en ce qui concerne les médicaments orphelins.

2.2.2 Mesures et procédures incitatives

La demande de désignation nécessite un dossier fourni en termes de renseignements et de documents. Ils sont du même ordre que ceux requis par la FDA si ce n'est qu'aux USA on parle d'indication orpheline et dans la Communauté européenne de médicament orphelin. Il est clair que toutes les données de prévalence sont en rapport avec la Communauté Européenne. Contrairement à la FDA qui a 60 jours pour donner sa réponse, le COMP a 90 jours suivant la réception d'une demande valide pour émettre un avis. Cet avis est transmis à la Commission européenne qui a 30 jours pour désigner ou non le médicament comme orphelin. Lorsque le médicament obtient le statut de médicament orphelin, l'information est publiée dans le Registre communautaire.

Des mesures incitatives au développement des médicaments orphelins ont aussi été mises en place. Il y a notamment l'octroi d'une exclusivité commerciale dans la Communauté européenne pour une période de 10 ans à partir de la date d'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché. Cette période peut toutefois être ramenée à 6 ans s'il est établi, à la fin de la 5^{ème} année, que pour le médicament concerné, la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale. Un autre mécanisme est d'assister les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché dans l'élaboration des protocoles afin d'optimiser le développement et de maximiser les chances de réussite pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments orphelins ont un accès direct à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché passant par l'EMA. Cet accès direct est la façon la plus rapide pour mettre un médicament sur le marché de l'ensemble du territoire de la Communauté. Il est aussi possible d'obtenir une réduction des redevances; ces réductions sont envisagées pour toutes les activités de l'EMA concernant les médicaments orphelins, en particulier les redevances relatives à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, aux inspections, aux demandes de variations et à l'assistance au développement (élaboration des protocoles). Les structures développant des médicaments orphelins peuvent se voir allouer des crédits dans le cadre de programmes et initiatives de la Communauté et des Etats membres en faveur de la recherche et du développement.

Tout comme aux Etats-Unis, il y a la possibilité d'avoir recours à un médicament avant qu'il ne soit mis sur le marché. Ce genre de mesures est très important quand cela concerne des maladies comme les maladies orphelines qui souvent mettent en jeu le pronostic vital et qui n'ont pas vraiment d'autres alternatives satisfaisantes. Cela revient alors à avoir recours à un usage compassionnel des médicaments orphelins ou autres médicaments. A ce propos, il n'y a pas de régulation précise au niveau de la Communauté Européenne, mais au niveau de chaque Etat membre. Néanmoins cela doit se faire en accord avec les législations en place au niveau de la Communauté Européenne (article 1.4, directive 89/341/EEC). Certains Etats ont un type de programme en place et d'autres en ont deux; ainsi le programme peut être soit basé sur un patient donné qui inclut donc un seul patient, soit basé sur une cohorte de patients qui inclut donc un grand nombre de patients. Selon les Etats, le programme porte une autre dénomination; cela peut être usage compassionnel, autorisation temporaire d'utilisation, prescription nominative ou collective, licence pour un patient ou générale ou encore exemption pour médecin et dentiste. Ces programmes diffèrent largement. En effet par exemple certains pays avant de permettre l'utilisation du produit demandent une autorisation de l'autorité nationale en terme de santé, d'autres demandent juste une notification par le pharmacien et d'autres ne demandent rien à ce propos. Certains Etats Membres comme par exemple le Danemark, l'Allemagne, l'Espagne ou l'Italie demandent que le produit soit déjà enregistré dans un autre pays,

alors que pour d'autres, cela n'est pas du tout un pré requis. Cependant, ce qui ne diffère pas entre les différents Etats membres est le devoir d'annoncer tout événement indésirable. Les différences qui peuvent être observées entre les Etats Membres dépendent principalement des pratiques médicales au niveau national, des ressources disponibles et des structures d'assurance qui ont cours dans chaque pays.

2.2.3 Impact

La mise en place de la législation sur les médicaments orphelins a porté ses fruits. Il y a chaque année un certain nombre de demandes pour la désignation de statut d'orphelin. Si l'on compare les quatre premières années de la législation européenne (2000-2003) avec celles des USA (1983-1986), on peut remarquer dans la figure 2 ci-dessous qu'il y a eu dans l'Union Européenne 198 désignations orphelines qui ont été enregistrées et 15 autorisations de mise sur le marché contre 123 désignations et 18 mises sur le marché aux Etats-Unis (confer point 2.1.3). Le bilan de l'entrée en vigueur du règlement européen sur les médicaments orphelins est donc encourageant. On peut observer le même phénomène qu'aux Etats-Unis, à savoir qu'il y a un intervalle non négligeable entre le nombre de désignations et le nombre de mises sur le marché. Dans la Communauté européenne, le nombre de mises sur le marché représente moins de 8 % du nombre de désignations versus 14% pour les Etats-Unis sur cette même période (cf figure 1, point 2.1.3). On peut toutefois supposer que le nombre de mises sur le marché va augmenter au cours des ans et que l'écart sera moindre. En effet, aux Etats-Unis, le nombre a légèrement augmenté, après 4 ans, comme cité ci-dessus, il était de 14% et après 17 ans d'environ 20%.

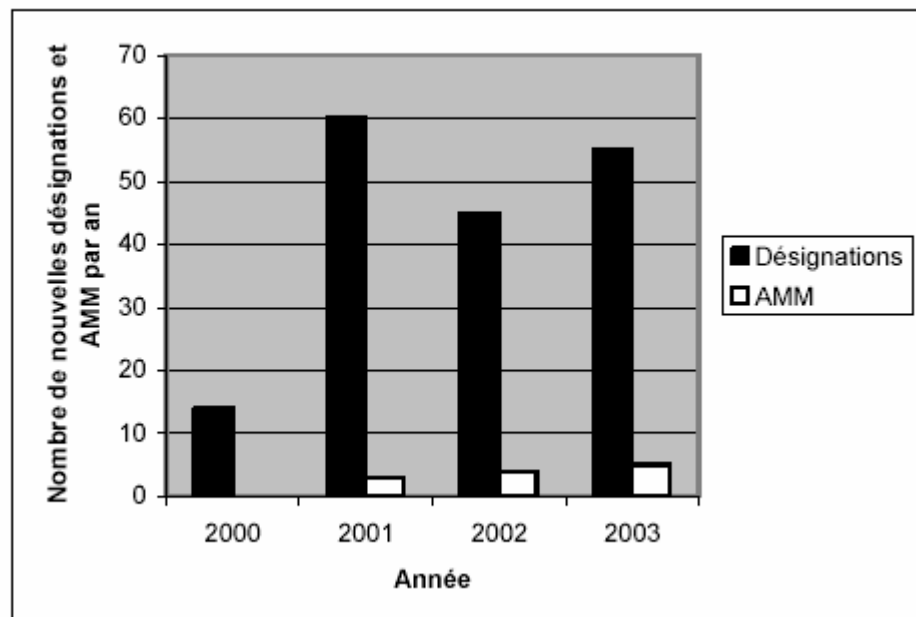


Figure 2 : Vue d'ensemble des procédures de désignation du statut d'orphelin et de mise sur le marché de 2000 à 2003 : (source European Commission section Pharmaceuticals: <http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/pricestudy/Rapport%20final%20final%20partie%201%20web.pdf>)

2.3 SWISSMEDIC

2.3.1 Définition

La Suisse a passé une loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) en décembre 2000 où il est fait mention à l'art. 14, al.1, let.f du fait que les médicaments importants pour des maladies rares peuvent bénéficier de procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché. Une Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale des médicaments va entrer en vigueur en octobre 2006. Les conditions pour l'obtention du statut de médicament orphelin seront qu'il soit destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une invalidité chronique, qui ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille en Suisse au moment du dépôt de la demande, il s'agit là d'une mesure de prévalence ou que ce statut de médicament orphelin lui a été accordé dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalents au sens de l'art. 13 LPTh (Si un médicament ou un procédé a déjà été autorisé à la mise sur le marché dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalents, les résultats des essais effectués en vue de l'octroi de l'autorisation sont pris en considération).

2.3.2 Mesures et procédures incitatives

La demande du statut d'orphelin sera nourrie par un dossier contenant des documents de référence faisant autorité, qui démontrent que la maladie contre laquelle le médicament pourrait être utilisé ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille en Suisse au moment du dépôt de la demande. Il contiendra aussi tous les détails pertinents sur la maladie à traiter et des articles tirés de la littérature scientifique prouvant que la maladie peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique, ainsi qu'une analyse bibliographique de la littérature scientifique pertinente ou un renvoi à une telle analyse et des informations issues de banques de données appropriées relatives à la Suisse. En l'absence de telles données suisses, on se référera à des banques de données de pays tiers, à condition de procéder aux extrapolations qui s'imposent. Ces documents pourront être remis à tout moment en cours de procédure ou joints à la demande d'autorisation.

Une fois que le médicament aura reçu le statut d'orphelin, l'Institut suisse des produits thérapeutiques l'introduira dans le registre des médicaments ayant eu le statut d'orphelin.

Le seul incitatif qui va être mis en place selon l'Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale des médicaments est une procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché et donc d'une assistance à l'élaboration des protocoles.

La loi suisse permet aussi l'utilisation de médicaments avant leur mise sur le marché. Cette mesure peut entre autres être revendiquée par les patients souffrant d'une maladie orpheline qui rappelons le est souvent critique quant à son issue et sans traitement satisfaisant. En effet, la LPTh, l'article 9, al.4 mentionne la possibilité pour un médicament de bénéficier d'une autorisation pour une durée limitée. Il s'agit des médicaments contre des maladies mortelles. S'ils sont autorisés, c'est qu'une grande utilité thérapeutique est attendue de l'administration de ces médicaments et qu'il n'existe pas de médicament équivalent.

2.3.3 Impact

Etant donné que l'Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale des médicaments va entrer en vigueur en octobre 2006, aucun impact ne peut être encore mesuré. Il n'y a de ce fait à l'heure actuelle aucune liste de médicaments orphelins en Suisse. Cependant, cela n'empêche pas la Suisse d'avoir accès à des médicaments reconnus comme orphelins dans d'autres pays et à ce qu'ils soient enregistrés dans la liste des spécialités (LS). On peut citer par exemple le Fabrazyme® (Algasidase bêta) (<http://www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/f/index.htm>) ou

encore le Kogenate® (facteur VIII de coagulation sanguine) (<http://www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/f/index.htm>) qui sont des médicaments avec le statut d'orphelin aux Etats-Unis l'un pour l'indication : maladie de Fabry et l'autre pour l'indication : prophylaxie et traitement des saignements chez les individus souffrant d'une hémophilie de type A ou comme prophylaxie quand une intervention chirurgicale est nécessaire chez les individus souffrant d'une hémophilie de type A ⁵(<http://www.fda.gov/orphan/designat/allap.rtf>).

3. UN STATUT PARTICULIER

Les médicaments orphelins nécessitent un statut particulier pour différentes raisons. Il s'agit aussi bien d'un point de vue éthique afin que tout individu, quelque maladie qu'il ait, puisse accéder à un traitement. Mais pour qu'il y ait le développement de ces médicaments, il faut qu'il y ait eu de la recherche et une volonté d'investissement dans ce domaine-là. C'est pourquoi il est crucial que certaines législations aient été passées afin de donner quelques incitatifs aux diverses sociétés de développement pharmaceutique. En effet, le marché des médicaments orphelins peut ne pas être à priori des plus rentables du fait qu'il touche seulement des maladies de faible prévalence.

De par la rareté des ces maladies, il est d'autant plus difficile de les diagnostiquer, d'où l'importance d'une mise en réseau des informations autour de ces différentes maladies. De plus, les malades peuvent avoir le sentiment d'être des oubliés de la médecine, sentiment souvent partagé par leur entourage. C'est ainsi que diverses associations ont vu le jour afin de les soutenir et surtout aussi de mettre en contact lesdits malades. Les serveurs d'informations tels que par exemple la National Organisation for Rare Disorders (NORD) aux Etats-Unis ou en Europe l'European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) et ORPHANET sont d'une grande utilité pour réunir des informations aussi bien pour les patients eux-mêmes, leurs proches que pour les professionnels de la santé. Par le relais des différentes associations de patients, le fait même qu'il y ait une législation sur les médicaments orphelins dans les pays industrialisés permet de donner aussi un peu d'espoir aux patients quant à la recherche et la découverte de nouvelles thérapies.

3.1 ETHIQUE

3.1.1 Allocations des ressources

Toute société dispose d'un certain nombre de ressources économiques et doit alors décider de la façon dont elle va les distribuer entre les divers secteurs qu'occupent son économie. Pour cela, elle peut alors s'appuyer sur les diverses réflexions éthiques qui ont été débattues en son temps.

En terme d'éthique, on s'est posé la question dans les milieux concernés, de savoir combien une société devrait dépenser dans la recherche pour les maladies orphelines. Il y a certes plusieurs façons de répondre à ce problème cornélien, l'une d'elles est par exemple l'approche utilitariste.

L'approche utilitariste comprend la notion des conséquences, à savoir qu'une action est juste ou fautive selon l'équilibre des bonnes ou mauvaises conséquences qu'elle provoque. Une action est reconnue comme juste dans n'importe quelle circonstance si c'est celle qui produit le meilleur résultat en général et pour autant qu'elle ait été déterminée à partir d'un point de vue impersonnel qui accorde le même poids aux intérêts de chaque partie concernée. L'approche utilitariste affirme donc que le choix devrait toujours se faire dans le sens qu'il y ait plus de valeurs positives (bénéfiques) que négatives. En effet, la théorie utilitariste dit que les règles devraient être soutenues si, et seulement si, de ces règles émanaient les conséquences les plus favorables pour la société. L'approche utilitariste

⁵ Définitions des maladies voir Annexe 1

travaille donc dans le sens de changer les conditions sociales si cela est constructif pour la société dans son ensemble. En ce qui concerne les maladies orphelines, puisque que chacune d'elles ne touche qu'un petit nombre de personnes, cela s'avérerait non-éthique d'un point de vue utilitariste de dépenser des quantités substantielles de ressources qui ne profiteraient qu'à eux. En effet, la théorie utilitariste n'accorde pas d'importance à une distribution injuste des ressources, car ce qui compte c'est la satisfaction générale et non pas celle d'un groupe par rapport à un autre. Allouer des ressources pour la recherche des maladies orphelines ne va donc pas dans le sens de maximiser le profit de la société et de plus ces ressources-là ne pourraient pas être affectées ailleurs, ce qui représenterait un coût d'opportunité non négligeable connaissant le coût de développement d'un médicament. Même si le coût de développement d'un médicament orphelin est en général inférieur à celui d'un autre médicament alors estimé à US \$ 802 millions pour l'année 2000 selon l'article de JA. DiMasi, RW. Hansen et HG. Grabowski⁶, cela reste tout de même considérable.

Une autre approche serait une approche basée sur les droits des gens. Les droits sont des revendications justifiées que les gens peuvent faire envers les autres personnes ou la société elle-même. Avoir le droit, c'est être en position de déterminer au moyen de ses choix ce que les autres devraient faire ou non. Revendiquer un droit est une activité gouvernée par des règles qui peuvent être légales, morales, institutionnelles, voire même celles d'un jeu. Tous les droits existent du moment qu'il y a des règles pertinentes pour en permettre leur revendication. La fonction des droits est en quelque sorte là pour garantir que certains individus ne soient pas sacrifiés au profit de l'intérêt général, mais tout en étant conscients que sous certaines conditions ils peuvent être outrepassés. L'essentiel dans cette approche est de ne jamais agir comme si les droits n'existaient pas et de prendre des décisions basées entièrement sur une utilité sociale nette. On peut distinguer les droits positifs et les négatifs. Un droit positif est le droit de recevoir un bien ou service de la part d'une autre personne tandis qu'un droit négatif est le droit d'être libre de toute action envers les autres. Le droit positif d'une personne signifie qu'une autre personne a l'obligation de faire quelque chose pour cette personne et le droit négatif d'une personne signifie qu'une autre personne a l'obligation de s'abstenir de faire quelque chose pour cette personne. Une forme de droit positif est par exemple l'allocation des ressources et le droit de chacun à avoir recours à un service de santé. Les droits légaux d'accès à des traitements ne peuvent s'exprimer que pour des traitements déjà existants. Il s'agit alors, surtout en ce qui concerne les médicaments orphelins d'un droit social et d'une obligation morale. Selon cette approche basée sur les droits des gens, la société a donc une obligation morale de ne pas abandonner ceux qui ont le malheur d'être touchés par une maladie rare et le milieu scientifique a une obligation professionnelle de toujours avancer dans la connaissance et de rechercher de nouvelles thérapies. Comme l'a dit un des pères de la médecine, William Harvey (1578-1657), auteur du "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in animalibus", « Jamais la Nature ne se dévoile autant que lorsqu'elle s'écarte des sentiers battus. De même, n'y a-t-il pas de meilleur moyen de faire progresser la Médecine que d'étudier les maladies les plus rares afin de percer à jour les lois de la Nature. Car la signification des choses ne nous apparaît jamais aussi bien que dans leur manque ou leur dérangement ». En effet, c'est par exemple en faisant des études sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote, maladie à très faible prévalence, un enfant sur un million naît avec cette déficience selon les sources ORPHANET, que les statines ont été découvertes. Il est donc essentiel que de la recherche soit faite dans le domaine des maladies orphelines.

L'approche utilitariste peut être relativisée dans le sens qu'en 2005 les personnes souffrant d'une maladie rare représentent plus du 7% de la population de l'Union Européenne, ce qui finalement n'est pas si négligeable puisque cela représente tout de même plus de 30 millions de personnes. (http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/non_com/docs/ev_20050620_co01_en.pdf) Les diverses réglementations qui ont été faites dans l'Union Européenne ou aux USA à propos des médicaments orphelins ont permis le développement de certains médicaments et vont encore certainement permettre le développement d'autres substances. Cela peut être donc interprété comme une démarche à visée sociale.

⁶ JA. DiMasi, RW. Hansen, HG. Grabowski. The price of innovation : new estimates of drug developments costs. *Journal of Health Economics*: 22 (2003) 151-185

Bien que la problématique de l'allocation des ressources soit débattue dans les comités d'éthique, il s'agit le plus souvent de la distribution de traitements déjà existants et non pas de la recherche de fonds pour en trouver de nouveaux. Néanmoins, ce qui les concerne principalement reste tout de même la manière dont se déroulent les études cliniques et la protection du patient.

3.1.2 Essai clinique

Une autre question d'éthique provient de la mise au point des traitements eux-mêmes, des essais cliniques, toxicologiques et pharmacologiques à réaliser sur les médicaments. En effet, le plan de développement d'un nouveau produit va nécessiter de nombreuses années et de nombreux essais, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme sain avant de passer à l'homme malade. La figure 3 rappelle les différentes étapes de la genèse d'un médicament.

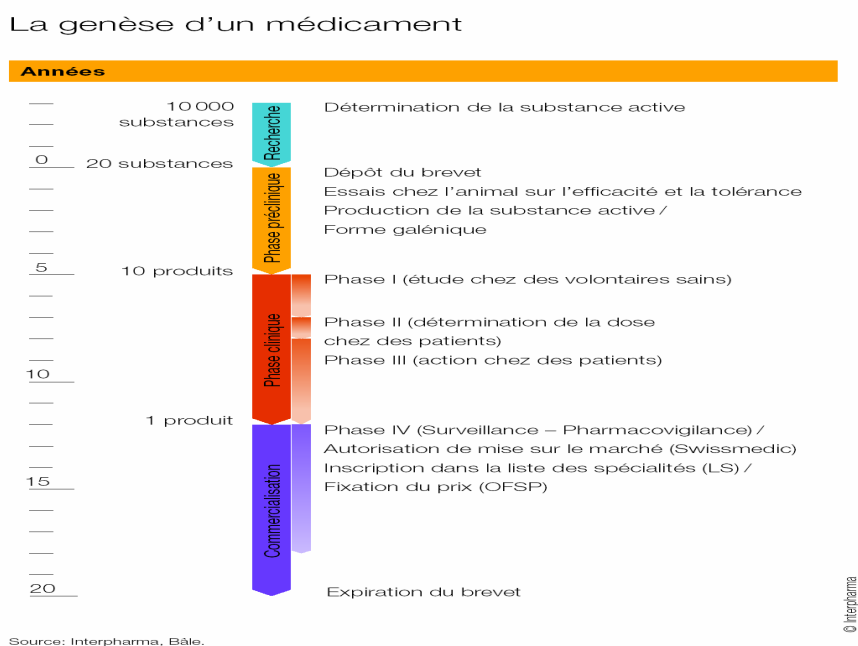


Figure 3: La genèse d'un médicament (source Interpharma : http://www.interpharma.ch/fr/pdf/55_160605pmsf.pdf)

Un essai clinique est une étude organisée pour tester les effets d'un nouveau médicament ou d'un médicament déjà existant, d'un traitement biologique ou d'un dispositif médical qui pourrait traiter ou empêcher une maladie déjà identifiée. Le principe de l'évaluation moderne d'un médicament porte donc sur deux aspects, à savoir la démonstration de son efficacité dans l'indication clinique proposée et la démonstration d'une tolérance acceptable (rapport bénéfice/risque) dans cette indication. Le médicament testé doit apporter une amélioration significative et l'amélioration alors observée doit clairement être due à l'action du médicament et non pas due à un autre facteur. Ainsi on a souvent recours à un essai clinique contrôlé (= essai comparatif) avec la présence d'un groupe témoin (contrôle) qui n'a pas reçu le produit testé, mais le traitement de référence ou un placebo. Afin de garantir la meilleure objectivité scientifique à l'étude, la répartition des malades dans les différents groupes se fait par tirage au sort (randomisation) et l'essai se déroule dans la mesure du possible en double-aveugle, à savoir que ni les patients, ni l'équipe médicale ne connaissent la nature des médicaments administrés. Tout cela doit s'effectuer bien sûr dans les règles de l'art, c'est pourquoi des bonnes pratiques cliniques ont été établies.

Les bonnes pratiques cliniques sont un standard de qualité international au niveau éthique et scientifique pour désigner, enregistrer et rendre compte des études qui impliquent la participation de sujets humains. L'application de ces pratiques fournit au public la garantie de la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets entrant dans une étude clinique, d'autant plus qu'elles ont été établies dans l'esprit de la Déclaration d'Helsinki (<http://www.wma.net/f/policy/pdf/17c.pdf>) ou

Annexes 2, 2¹ et 2²). En 1997, une directive a été émise au sein de la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) afin de fournir un standard unifié en ce qui concerne les bonnes pratiques cliniques dans l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis. Ainsi cela facilite une acceptation mutuelle des données cliniques entre les différents organes d'enregistrement de ces pays (<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc1aen.pdf>). L'ICH a été initiée en 1990 et comprend à la fois des partenaires des affaires réglementaires et des membres de l'industrie pharmaceutique. Les membres fondateurs sont l'Union Européenne (EMEA+EFPIA)⁷, le Japon (MHLW+JPMA)⁸ et les Etats-Unis (FDA+PhRMA)⁹. Elle a pour but de standardiser les méthodes de développement des médicaments et des produits biologiques afin d'assurer qualité, sécurité et efficacité des produits. La Suisse est représentée à l'ICH en tant qu'observatrice par SWISSMEDIC.

Un patient avant de participer à un essai clinique doit disposer d'une information complète sur l'étude y compris les effets secondaires et les bénéfices qu'il est susceptible d'en retirer. Le protocole doit lui avoir été expliqué et on doit avoir répondu à ses questions, son consentement éclairé doit être recueilli avant qu'il n'entre dans l'étude. Le patient a le droit de refuser de participer ou de quitter l'essai clinique à tout moment sans que cela entache ses relations avec son médecin traitant. Tout essai clinique doit recueillir l'avis favorable d'un comité consultatif, le comité d'éthique (institutional review board IRB/ independent ethics committee IEC), composé de membres qui ont les qualifications et l'expérience pour examiner et évaluer les aspects scientifiques, médicaux et éthiques dudit essai clinique.

Comme déjà indiqué précédemment, l'évaluation d'un procédé thérapeutique passe par la mise en place d'un essai comparatif (contrôlé); il s'agit de deux groupes qui ne diffèrent que par le traitement qui leur est administré. Si la maladie bénéficie déjà d'un traitement, un groupe reçoit ce traitement (dit de référence) et l'autre reçoit le nouveau produit, ce qui permettra de savoir si le nouveau produit est plus efficace que le traitement existant. Par contre, s'il n'existe pas de traitement de référence, un groupe reçoit le nouveau produit et l'autre le placebo. Les personnes recrutées pour faire partie d'un essai comparatif doivent former un groupe homogène défini par des critères précis; elles doivent être atteintes de la même maladie et en présenter des symptômes similaires. Plus la maladie est rare, plus il est difficile de trouver des personnes et il faut de ce fait souvent mobiliser plusieurs équipes de chercheurs, appartenant parfois à plusieurs centres de recherche (étude multicentrique). Le petit nombre de sujets est donc un des problèmes de la recherche sur les maladies rares, mais il y a aussi le fait qu'il y a moins de connaissances disponibles concernant le processus de la maladie rare qu'il n'y en aurait pour une condition plus courante. La nécessité de rendre facilement accessible le plus d'informations possibles sur les maladies orphelines est très importante. Cela peut se faire via les différents serveurs informatiques disponibles sur le marché tels que ORPHANET, EURORDIS, NORD déjà cités au préalable. En ce qui concerne les coûts des essais cliniques, il a été mentionné précédemment que les organes d'enregistrement accordaient des crédits d'impôts sur leur coût. A noter qu'une étude de type multicentrique a tendance à coûter plus cher et à rendre le suivi des patients plus difficile.

Lorsque le nombre de patients est très faible, une des options peut être d'établir l'étude de telle manière que les patients servent comme leur propre contrôle. Chaque patient reçoit les deux traitements de l'étude de manière consécutive (essai croisé avec deux groupes) et est évalué après chaque traitement. Le problème des études de contrôle croisées est que leur validité et leur puissance dépendent du fait qu'il n'y ait pas d'effets de période d'une période à l'autre et des abandons en cours d'étude. De plus, il est nécessaire que le critère qui permet de différencier un traitement de l'autre ait une courte latence sans ça le bénéfice ou non pourrait être attribué au faux traitement; la maladie doit donc avoir une certaine stabilité temporelle. Une autre limitation de ce design d'étude est le fait qu'elle fournit moins d'information sur la sécurité du traitement sur le long terme.

Dans bien des cas, le nombre de patients à disposition pour l'étude est si petit, même avec une étude multicentrique, qu'il n'est pas suffisant pour obtenir des résultats puissants d'un point de vue

⁷ EMEA : European Medicines Agency

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

⁸ MHLW : Ministry of Health, Labor and Welfare

JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

⁹ FDA : Food Drug and Administration

PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

statistique et ainsi démontrer une efficacité même si elle existe. De ce fait, il serait intéressant de voir si les degrés de certitude habituels ne devraient pas être autres pour les études des maladies rares, ainsi les décisions en clinique seraient peut-être différentes. En général, les résultats d'une étude sont analysés afin de déterminer leur signification via la valeur de P (risque α) qui représente le risque d'obtenir un résultat faux-positif (la valeur conventionnelle acceptable est : α égal à 5% au maximum) et le risque β qui représente le risque de conclure de façon erronée à l'absence de différence (la valeur conventionnelle acceptable est : $1 - \beta$ égal à 0.80 au minimum). Dans les études des maladies rares, la valeur P est bien souvent supérieure au seuil de 5%, c'est pourquoi une autre méthode peut être utilisée pour traiter les résultats, à savoir la méthode Bayésienne. La méthode Bayésienne interprète les données d'une étude en incorporant des informations externes de diverses sources, par exemple des études pilotes, des essais avec un même type d'intervention et même les jugements subjectifs qui auraient été émis au sujet de la généralisation des résultats de l'étude. Cette perspective mène donc à une approche des essais cliniques qui est reconnue comme plus flexible et éthique que les méthodes traditionnelles. En pratique, la méthode Bayésienne consiste à établir d'abord une distribution « antérieure » de probabilités en fonction des informations à disposition, s'il n'y en a pas, une distribution « antérieure » subjective peut être faite à partir d'avis des investigateurs ou d'autres experts. Les données à disposition sont souvent pondérées selon des critères de pertinence, de validité et de précision. Puis une autre distribution de probabilités est faite à partir des résultats obtenus dans l'étude et finalement ces deux distributions sont combinées pour donner alors une distribution « postérieure ». Cette distribution fournit des probabilités d'événements qui pourraient être extrapolées en terme de pratique clinique.

En général, l'efficacité thérapeutique et la tolérance, étudiées en phase III, nécessitent deux études adéquates et bien menées pour aboutir à une demande de mise sur le marché. Hors la FDA fait preuve d'une certaine flexibilité dans des cas exceptionnels. Elle prend en compte la balance bénéfices - risques lorsqu'il s'agit de maladies créant une invalidité chronique ou menaçant la vie, sans traitement disponible satisfaisant et regarde alors si les bénéfices du médicament surpassent les risques connus et potentiels dudit médicament. Ces lois (21CFR312.80-312.88) permettent donc une certaine interprétation des standards d'évaluation dans certains cas bien particuliers. Il y a alors eu des études où la taille de la population étudiée est très faible. Un exemple est la mise sur le marché en 1990 de la pegademase bovine (peg-ADA) contre le syndrome d'immunodéficience combinée¹⁰. Il est provoqué par le déficit en enzyme Adénosine désaminase (ADA) et se manifeste habituellement dans les premiers mois de vie par des infections graves (bactériennes, virales, mycosiques). Le traitement consiste donc à substituer l'enzyme déficiente. A cette époque, il y avait 20 patients aux Etats-Unis qui en souffraient et la FDA a approuvé ce médicament sur la base d'une étude faite sur 8 d'entre eux. A noter que ce médicament, du nom commercial Adagen®, est actuellement encore utilisé et donc disponible sur le marché; les autres alternatives thérapeutiques pour cette maladie rare sont la transplantation de moelle osseuse et la thérapie génique. (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/yearlistclaim.cfm?Approv_Date=1990).

Une autre méthode d'accélération de mise sur le marché pour un traitement destiné à soigner une maladie sérieuse ou menaçant la vie est d'utiliser des marqueurs (21CFR314.500-314.560) pour déterminer l'efficacité d'un traitement, car le résultat de la thérapie ne serait pas connu avant une longue période. Par exemple, une réduction dans la mortalité précoce est certainement le résultat attendu d'un traitement contre le SIDA¹¹, mais des changements dans les taux de CD4+ ou la fréquence d'infections peuvent être des substituts acceptables pour trouver un bénéfice plus rapidement au traitement. Il est clair que ce genre d'étude requière la même attention que les autres. Un autre concept pour accélérer la mise sur le marché d'un produit est de faire des « Telescoping trials ». Ce genre d'étude implique un enrôlement d'un plus grand nombre de patients que normalement dans les phases I et II, souvent ainsi éliminant la nécessité d'une étude de phase III. Un exemple est le Fludara ® (fludarabine phosphate), médicament pour le traitement de la leucémie lymphocyte chronique réfractaire, qui a été mis sur le marché en 1991 sur la base d'une analyse d'une étude de phase II faite dans plusieurs centres (National Cancer Institute, the Southwest Oncology Group, the MD Anderson Cancer Center in Houston). Ce médicament est actuellement toujours

¹⁰ Définition voir Annexe 1³

¹¹ Définition voir Annexe 1²

utilisé ; à noter qu'il figure dans la liste des spécialités suisses mais avec une limitation d'indications quant à ses conditions de remboursement (<http://www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/f/index.htm>). Il est clair que ce genre d'étude n'est pas possible pour les médicaments orphelins, car justement ce qui manque c'est le nombre de patients passibles d'être enrôlés. En terme de longueur de procédure, à savoir de l'obtention du statut d'orphelin à une mise sur le marché, il est clair que l'assistance administrative apportée à chaque étape est une façon de participer au raccourcissement du processus total.

Il y a donc divers paramètres qui rendent difficiles de faire des études sur des maladies avec une faible prévalence et aussi d'obtenir des résultats valables. En tous les cas, même si les études faites sur les maladies rares et leur traitement n'apportent pas de réponse définitive, elles fournissent des informations utiles. C'est pourquoi il est primordial que des études sur les maladies rares continuent à être faites et que les professionnels scientifiques ou médecins se tiennent au courant des informations qui sont aussi obtenues ultérieurement à ces études.

3.2 LIMITE ORPHELIN/NON-ORPHELIN

Selon les définitions de l'Orphan Drug Act ou de la loi sur les médicaments orphelins dans l'Union Européenne, le statut d'orphelin peut être obtenu selon deux angles d'approche. Le premier est d'ordre épidémiologique, le médicament doit traiter une maladie qui ne touche pas plus qu'un certain seuil donné de patients. Pour rappel : le seuil de prévalence aux USA est inférieur à 200'000 personnes et de 5/10'000 dans l'Union Européenne. L'autre angle d'approche est d'ordre économique, à savoir que la commercialisation du médicament ne permette pas un retour sur les investissements et que de ce fait aucune recherche ne serait faite sans incitatifs.

Il y a débat quant au second point, car en effet il s'avère que certains médicaments américains ayant obtenus le statut d'orphelin et donc une exclusivité commerciale de 7 années ont eu un retour financier dépassant largement les investissements encourus.

La Communauté Européenne s'est largement inspirée de l'Orphan Drug Act de 1983 pour établir ses règlements quant aux médicaments orphelins. Néanmoins elle a introduit une notion de contrôle quant à la durée de l'exclusivité commerciale. En effet, la Communauté Européenne octroie une exclusivité commerciale pour une période de 10 ans à partir de la date d'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché, mais avec la possibilité de la ramener à 6 ans s'il est établi, à la fin de la 5^{ème} année, que pour le médicament concerné, la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale. Aux Etats-Unis, il y a certes eu une volonté du Congrès en 1990 de faire passer un amendement à l'Orphan Drug Act concernant l'exclusivité commerciale, mais le président de l'époque, Bush senior, a émis son droit de veto et a donc fait avorter l'amendement proposé par le Congrès.

L'érythropoïétine recombinante ou l'hormone de croissance recombinante sont des exemples qui ont fait couler beaucoup d'encre quant à leur retour sur investissement et leur statut de médicaments orphelins. Pourquoi donc avoir voulu à tout prix obtenir le statut d'orphelin ? Ces deux médicaments ont été mis sur le marché vers la fin des années huitante. Hors, à cette époque-là, pour qu'un produit soit brevetable il devait présenter un caractère nouveau, non évident et utile. C'est ainsi que bon nombre de produits biotechnologiques n'ont pas pu faire l'objet d'un dépôt de brevet car ils ne satisfaisaient pas à l'exigence de nouveauté. Du moment que le produit existait déjà à l'état naturel, même s'il était obtenu par un processus bio-industriel, il n'était pas légal de le faire entrer dans la sphère de la propriété privée. Ainsi les premiers médicaments produits biotechnologiquement comme l'insuline humaine, l'hormone de croissance humaine ou encore l'érythropoïétine n'ont pas pu être brevetés car ils étaient déjà utilisés suite à des prélèvements chez l'humain. Pour les fabricants, l'alternative trouvée a été soit de breveter le processus à défaut du produit, sous réserve évidemment qu'il soit lui-même nouveau et non évident, soit d'obtenir le statut de médicament orphelin. L'obtention du statut d'orphelin est donc une méthode pour s'assurer une période pendant laquelle ils auront un retour sur leur investissement et la recherche sans la crainte de voir émerger une compétition. De plus, la période d'exclusivité pour un médicament orphelin ne commence que

lorsque le médicament est mis sur le marché, alors qu'autrement elle commence lors du début des essais cliniques en phase II, ce qui réduit la protection effective du médicament sur le marché. A noter qu'actuellement, les choses ont évolué et le recours aux brevets est devenu une pratique courante dans le secteur des biotechnologies.

Au sujet du critère épidémiologique et du statut d'orphelin, il est toutefois intéressant de mentionner une problématique qui pourrait émerger. En effet, avec l'avènement de la pharmacogénomique, il y a la possibilité de déterminer des cibles de traitements plus précises et plus efficaces en fonction des profils génétiques des gens. N'est-ce pas alors la porte ouverte à la fragmentation de nombreuses maladies en terme de diagnostic et de traitement pour des populations distinctes ? Cela pourrait conduire à ce que bon nombre de produits soient déclarés orphelins de par le fait qu'ils touchent une de ces populations distinctes et par définition restreintes. Il serait alors nécessaire d'établir exactement une limite entre les « vrais » orphelins et les autres. Affaire à suivre.

Tout médicament qui est enregistré et mis sur le marché comporte un listing des indications pour lesquelles il est indiqué. Cependant, dans les prescriptions faites par les praticiens, il y en a qui sont ce qu'on appelle hors label. Cela signifie que soit le médicament est prescrit pour une maladie pour laquelle il n'est pas indiqué, soit à une autre dose ou fréquence qu'indiqués dans le prospectus, ou encore qu'il est administré à un groupe de patients pour lequel rien n'est précisé. Une utilisation hors label peut cesser de l'être du moment qu'une demande est faite de la firme pour donner une indication supplémentaire à son médicament. Cela implique d'étudier la tolérance et l'efficacité de cette nouvelle indication. A moins que la firme pense retirer des profits commerciaux significatifs de cette nouvelle indication, elle ne va pas dépenser du temps et de l'argent en de telles études supplémentaires. Ces prescriptions hors label peuvent concerner les maladies orphelines tout comme les non-orphelines.

3.2.1 Exemple d'un médicament orphelin

L'Alglucerase, de son nom commercial Ceredase®, est un médicament pour traiter la maladie de Gaucher. La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à un déficit d'une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Cette maladie est caractérisée par des dépôts de glucosylceramide dans les cellules hépatiques, spléniques et dans la moelle osseuse. Les formes neurologiques aiguës ou chroniques (types 2 et 3) comptent pour seulement 5% des patients atteints de maladie de Gaucher et sont moins fréquentes que les formes non neurologiques (type 1). La maladie de Gaucher provoque une hépato-splénomégalie, une asthénie, des complications osseuses (déformations en flacon d'Erlenmeyer, ostéopénie, ostéonécrose), ainsi que des anomalies hématologiques (thrombopénie, anémie) ou biochimiques (augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la ferritine, des phosphatases acides tartrate-résistantes, de la chitotriosidase). Les atteintes neurologiques centrales ne sont retrouvées que dans les types 2 et 3. Le diagnostic formel est établi par le dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants. Le traitement par enzyme de remplacement (ex : alglucerase) permet d'améliorer les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomégalie et la qualité de vie en quelques mois. L'amélioration des anomalies osseuses est habituellement observée après 3-4 années de traitement, certaines anomalies restant cependant irréversibles.

La prévalence de la maladie de Gaucher se situe autour de 1/100'000 dans la population générale, mais semble plus importante dans la population juive ashkénase. Il s'agit alors d'une maladie rare qui peut s'inscrire dans le cadre spécial réservé au développement des orphelins.

Avant l'introduction de la thérapie de remplacement de l'enzyme, les soins médicaux se limitaient au soulagement des symptômes de la maladie. En effet, souvent les gens subissaient une ablation de la rate, recevaient des transfusions de sang, prenaient divers analgésiques, restaient alités pour diminuer les douleurs osseuses, leurs fractures étaient réduites par chirurgie. Le traitement qui palliait la déficience de l'enzyme glucocérébrosidase était une transplantation de moelle osseuse, mais le problème avec cette technique est qu'elle est plutôt délicate quant au pronostic de succès et qu'il faut trouver un donneur génétiquement compatible.

C'est en 1965 qu'on a découvert que la maladie de Gaucher était due à une déficience de l'enzyme glucocérébrosidase. Puis dans les années septante, des recherches ont été faites au niveau national, à l'Institut National de la Santé des USA, afin d'extraire cette enzyme de tissus humains. On n'arrivait

pas à en produire suffisamment pour administrer au patient des doses suffisantes et à assurer une prise adéquate de l'enzyme dans les cellules du corps qui en ont le plus besoin. C'est pourquoi les recherches ont continué activement. On s'approvisionnait alors en enzymes dans un centre, the New England Enzyme Center, mais lorsqu'il a été fermé c'est la firme Genzyme Corporation qui a repris en 1981 le contrat. L'Institut National a continué à faire des recherches et c'est en 1983 que les premiers succès de traitement avec l'enzyme modifiée ont été observés. Genzyme a reçu la désignation d'orphelin en 1985 pour la forme modifiée de l'enzyme dérivée du placenta dans l'indication de la maladie de Gaucher de type 1. A cette époque, l'obtention du statut d'orphelin était le seul moyen pour que la production d'algucerase soit profitable. En effet, de par le fait que la recherche avait été faite à l'Institut National de la Santé, de nombreux papiers avaient été publiés sur la manière dont on s'y prenait pour récolter l'enzyme, la purifier, en bref le processus n'était plus brevetable.

Après l'obtention du statut d'orphelin, des études cliniques ont débuté en 1987, une partie du financement est venue de l'Institut National de la santé à raison de \$10 millions. Genzyme a mis fin à ce partenariat en 1990 lorsque les fonds initiaux étaient épuisés. Il a été établi que le développement de Ceredase® lui a coûté dans les \$58 millions.

Les coûts de production du Ceredase® s'avèrent être élevés du fait qu'il faut extraire l'enzyme à partir d'un très grand nombre de placentas humain, purifier ces extraits et inactiver les contaminants viraux ou bactériologiques, ainsi que modifier les extraits chimiquement afin que la prise dans les cellules du corps soit adéquate. Pour donner un ordre d'idée, 1.8 millions de placentas sont nécessaires pour traiter 200 patients pendant une année.

Le médicament a été mis à disposition d'un certain nombre de patients lorsqu'il était encore en phase d'étude, c'est ce qu'on appelle un usage compassionnel (un « Treatment Investigational New Drug »). Genzyme a dû estimer un prix par unité qui s'est élevé alors à US \$3.00 par unité. Une fois que la FDA a accepté le produit en 1991, le prix du produit sur le marché était de US \$3.50 par unité. L'approbation de la FDA s'est faite en prenant en compte la balance bénéfices - risques du médicament selon les lois 21CFR312.80-312.88, déjà citées précédemment, car le nombre de sujets dans l'étude était moindre. En ce qui concerne le dosage à administrer et le moment pour le commencer, il y a débats entre les différents protagonistes qui ont mené des essais sur l'algucerase. Il est clair que le coût du traitement par Ceredase® dépend de la quantité et de la fréquence à laquelle il est administré. En prenant en compte un dosage moyen de 60 unités/kg chaque deux semaines, pour un individu de corpulence moyenne (70kg), le coût annuel s'avère être de plus de US \$300'000, tout en sachant que cela ne comprend pas les divers frais entourant ces injections (ex : évaluations diagnostiques par le praticien).

C'est une chose de mettre à disposition de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies rares, mais faut-il encore qu'ils puissent se le permettre. La présence d'assurances publiques ou privées modifie la perception du patient envers le prix du médicament. Cependant, ces mêmes assurances peuvent émettre des réserves quant au remboursement d'où l'importance qu'il y ait un accord sur la dose minimale efficace pour le patient selon sa condition. Mais pourquoi le prix est-il si élevé ? Les coûts élevés du Ceredase® sont dus aux coûts élevés de production et au fait que le coût marginal est bien plus élevé que pour un autre produit. De plus, Genzyme ne doit faire face à aucun autre compétiteur sur le marché de par l'exclusivité commerciale accordée par le statut d'orphelin. Il y a aussi le fait que le marché de la santé est particulier. Dans un autre marché, les acheteurs refuseraient de payer le produit quand les monopolistes demandent un trop grand prix. Il est évident que le développement d'une technique de production différente pourrait diminuer le coût de ce type de traitement, mais pour cela il faut qu'une firme veuille se lancer dans les chemins sinueux et incertains de ce développement. Néanmoins, Genzyme a continué activement à poursuivre ses recherches et a obtenu le statut d'orphelin en 1991 pour une forme recombinante de l'enzyme¹², imiglucérase, de son nom commercial Cerezyme®, pour la même indication que le Ceredase®, à savoir la maladie de Gaucher de type 1. Le Cerezyme® a maintenant remplacé le Ceredase® sur le marché. Le statut d'orphelin a été attribué sur la base que la nouvelle forme d'enzyme était exempte de la possibilité d'être contaminée par un virus et que sa structure moléculaire était légèrement différente. Or on peut se demander si d'autres firmes n'ont pas été découragées de développer une technologie recombinante en croyant que l'exclusivité du marché accordée au Ceredase® excluait leur propre forme recombinante de l'enzyme.

¹² Définition voir Annexe 1²

Finalement, la question fondamentale à se poser ne serait pas de savoir si un traitement est profitable, mais plutôt de déterminer s'il vaut ce qu'il coûte.

En tout cas, Genzyme met tout en œuvre aux Etats-Unis pour que le patient puisse avoir accès à ce type de traitement. Il y a par exemple un site sur le Cerezyme® : <http://www.cerezyme.com/home/default.asp> qui fournit certes des informations sur la maladie de Gaucher et son traitement, mais aussi des liens qui permettent de trouver de l'aide quant au remboursement dudit médicament. Le patient peut alors contacter une personne qui évaluera sa situation d'assurance et le cas échéant l'adressera à leur fondation afin de pouvoir bénéficier tout de même du médicament. En ce qui concerne la Suisse, le médicament Cerezyme® est inscrit dans la Liste des Spécialités depuis 1999 (<http://www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/f/index.htm>), ce qui signifie qu'il est pris en charge par l'assurance maladie de base. Il se trouve sous la forme d'une fiole de 200 U au prix de FRS 1554.70 (novembre 2005), ce qui revient au coût annuel pour un individu de 70 kg à 60 U/kg chaque deux semaines à FRS 783'568.80. Même si le procédé de fabrication du Cerezyme® (technologie recombinante de ADN utilisant des cellules de culture de mammifères) a évolué par rapport à celui du Ceredase® (extraction de placentas humains), le prix est tout de même très élevé. Cela peut s'expliquer de par le fait que les coûts de développement des médicaments ont augmenté de façon non négligeable ces dernières décennies. Selon les statistiques fournies dans l'article de JA. DiMasi, RW. Hansen et HG. Grabowski¹³, en 1987 les coûts de développement d'un médicament étaient de US \$231 millions et en l'an 2000 de US \$802 millions. Certes, dans l'exemple ci-dessus les coûts de traitement par année pour un patient atteint de la maladie de Gaucher peuvent paraître absolument astronomiques, mais il faut néanmoins être conscient que ce traitement correspond à un besoin nécessité que par une faible partie de la population et que sans ce traitement-là un grand nombre d'autres soins auraient été nécessaires tels que des interventions chirurgicales à répétition, transplantation de moelle osseuse pour ne citer que ceux-là, ce qui en définitive ne serait pas des moins coûteux. De plus, les frais de ce type de traitement rapportés à l'entier de la population ne représentent qu'une faible part des coûts de la santé pour un assureur.

Par ailleurs, il existe aujourd'hui d'autres types d'approche du traitement de la maladie de Gaucher, à savoir le traitement de réduction de substrat qui permet de diminuer l'accumulation du glucosylcéramide en excès. L'efficacité du miglustat (Zavesca®) est néanmoins moins importante que celle du traitement enzymatique. Ce traitement oral est donc un traitement de seconde intention. Quelques essais de thérapie génique¹⁴ ont démarré avec succès; affaire à suivre.

3.2.2 Les maladies négligées

Les maladies tropicales comme par exemple la malaria, la leishmaniose, ou la trypanosomiase¹⁵ sont dites non pas des maladies orphelines, mais des maladies oubliées/négligées (« neglected diseases »). En effet, seulement 1% des nouveaux médicaments lancés sur le marché international entre 1975 et 1997 étaient destinés spécifiquement aux maladies tropicales et considérés comme des médicaments essentiels¹⁶ selon le formulaire de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé). Ce 1% représente en fait 13 médicaments dont deux sont de nouvelles formulations (pentamidine et amphotéricine B), deux sont le résultat de la recherche militaire (halofantrine hydrochloride et mefloquine), cinq viennent de la recherche vétérinaire (albendazole, benznidazole, ivermectin, oxamniquine et praziquantel) et seulement quatre peuvent être considérés comme résultats directs d'activités de recherche et de développement (R&D) de l'industrie pharmaceutique (artemether, atovaquone, eflornithine et nifurtimox).

Les maladies tropicales ont surtout cours dans les pays en voie de développement. Elles ne représentent pas un marché intéressant de par leur faible pouvoir d'achat. De plus, les firmes pharmaceutiques de par les différentes fusions qu'elles opèrent entre elles ont tendance à se tourner toujours plus vers les segments les plus profitables du marché. Quand bien même les firmes

¹³ JA. DiMasi, RW. Hansen, HG. Grabowski. The price of innovation : new estimates of drug developments costs. *Journal of Health Economics*: 22 (2003) 151-185

¹⁴ Définition voir Annexe 1³

¹⁵ Définition des maladies voir Annexe 1, 1^{1,3}

¹⁶ Définition voir Annexe 1¹

développent un médicament, il y a tout le problème des copies et des contrefaçons, car en effet les notions de droits de propriété intellectuelle ne sont pas les mêmes dans les pays en voie de développement. C'est ainsi que la molécule praziquantel, utilisée en cas d'infestation intestinale par des vers, produite par les laboratoires Bayer a été copiée très rapidement par une firme Coréenne. Néanmoins il y a eu des changements de par la mise en vigueur de l'accord TRIPS (Trade-Related Aspects of Property Intellectual Rights) dans le cadre de l'Organisation mondiale du Commerce (http://www.who.int/medicines/areas/policy/wto_trips/en/index.html). Le cycle d'Uruguay, cycle de négociations, qui a duré de 1986 à 1994, a conduit à la création de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) et à l'élaboration de différents accords tels que le TRIPS en ce qui concerne la propriété intellectuelle et le GATS (General Agreement on Trade in Services) en ce qui concerne le commerce des services. Lors de ce cycle, l'Accord sur les tarifs douaniers et le commerce (GATT : General Agreement on Tariffs and Trade) a été modifié et incorporé dans les nouveaux Accords de l'OMC. Ainsi, il y a eu l'élaboration d'un minimum de standards dans le domaine de la propriété intellectuelle. Tous les Etats membres doivent alors tenir compte de ces standards et au besoin modifier les règlements qui ont cours dans leur pays. Les pays les moins avancés disposent d'une période de transition plus longue (jusqu'en 2016) leur permettant d'appliquer les accords internationaux sur la propriété intellectuelle. Le grand changement en ce qui concerne les produits pharmaceutiques est l'obligation d'accorder une protection via un brevet pour les inventions de procédés et les produits pharmaceutiques (20 ans de protection dès le dépôt de la demande). L'article 28 (www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips.pdf) de l'accord ADPIC (Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle) précise que « le brevet confère à son titulaire le droit exclusif d'empêcher des tiers, agissant sans son consentement, d'accomplir les actes ci-après : fabriquer, utiliser, offrir à la vente, vendre ou importer à ces fins le produit ». Le titulaire du brevet a aussi le droit de céder le brevet et de conclure des contrats de licence. Il y a tout de même un revers de médaille aux brevets, à savoir que cela ne garantit pas nécessairement un accès aux nouveaux produits dans les pays en voie de développement. En effet, leur prix peut être prohibitif, c'est pourquoi si certains accords n'ont pas pu être passés entre les firmes et le pays ou la région nécessitant d'un certain type de médicament, il y a la possibilité de faire la demande d'une licence obligatoire (« compulsory license ») pour résoudre les problèmes de santé publique ou faire face à une situation de crise. Il s'agit d'une autorisation délivrée par le gouvernement à une personne autre que le détenteur du brevet pour utiliser l'invention sans le consentement du détenteur de la patente. Certaines conditions doivent être remplies (article 31 de l'ADPIC) pour accéder à une licence obligatoire, les principaux points sont les suivants: la demande de licence obligatoire doit « être fondée sur des circonstances propres », une licence volontaire doit avoir été préalablement demandée selon « des modalités commerciales raisonnables » sachant que l'étendue et la durée de la licence obligatoire doivent être limitées par le but poursuivi, la licence obligatoire est non-exclusive et incessible, elle doit servir à répondre « principalement à l'approvisionnement du marché intérieur du membre qui a autorisé cette utilisation ». Le breveté doit recevoir une rémunération proportionnée à la valeur économique de l'autorisation et peut mettre fin à la licence obligatoire lorsque les conditions dans lesquelles elle a été déterminée ne sont plus respectées. Cependant d'autres mesures ont dû être mises en place, car s'est posé le problème de la capacité de production pharmaceutique de certains pays. Ainsi si les médicaments doivent être exportés, ils doivent alors l'être seulement dans les quantités nécessaires et être identifiables en étant par exemple marqués d'un certain label. De plus, les pays importateurs doivent prendre certaines mesures afin d'éviter une ré-exportation des ces médicaments-là.

Mais dans tout cela, en quoi le statut d'orphelin peut-il être bénéfique aux maladies tropicales ?

Les maladies tropicales sont prévalentes dans les pays en voie de développement, mais « rares » dans les pays industrialisés. Les individus des pays industrialisés sont exposés et peuvent attraper une maladie tropicale en général lorsqu'ils effectuent des voyages dans des zones endémiques. Ainsi, ils ont besoin de moyens de prévention lors de leur voyage, de diagnostics et de traitements dans le cas où une fois rentrés au pays une maladie se déclare. Ce marché-là est tout de même très restreint et ne concerne que quelques maladies tropicales, ce qui n'est pas des plus tentant pour l'industrie pharmaceutique en terme de bénéfice possible. De 1983, date de la mise en vigueur de l'Orphan Drug Act, à 1992, il n'y a eu aux Etats-Unis que trois médicaments qui ont été mis sur le marché contre les maladies tropicales en ayant le statut d'orphelin. Il s'agit de l'eflornithine, la mefloquine et l'halofantrine. La molécule eflornithine a été enregistrée par la FDA en 1990, sous le nom d'Ornidyl

®), avec un statut de médicament orphelin, pour le traitement de la pneumocystose à *Pneumocystis carinii*¹⁷ et de la trypanosomiase africaine (considérées comme maladies rares aux USA). Cette molécule a été développée initialement en tant qu'anti-cancéreux et c'est lors d'essai in vitro qu'une activité trypanocide a été mise en évidence. Vers la fin des années 90, le laboratoire Hoechst Marion Roussel Inc (qui est maintenant Sanofi-Aventis) a décidé d'arrêter la fabrication du médicament, car il le considérait alors comme sans intérêt commercial dans la trypanosomiase (maladie du sommeil). Cependant, il a signé un accord de licence avec l'OMS, ainsi cela a permis à l'OMS avec d'autres partenaires de continuer à produire et à distribuer ce médicament (<http://www.who.int/inf-pr-1999/fr/cp99-74.html>). En effet, selon les estimations de l'OMS, 55 millions de personnes dans 36 pays africains au Sud du Sahara sont exposées au risque de contracter cette maladie. L'intervention d'organisations internationales telle que l'OMS est donc des fois nécessaire pour garantir l'accès à certains médicaments.

L'obtention du statut d'orphelin n'est donc pas un incitatif fort pour stimuler la recherche dans le domaine des maladies tropicales. Sur les trois molécules citées plus haut ayant obtenu le statut d'orphelin entre 1983 et 1992, deux sont pour la prophylaxie ou le traitement de la malaria, maladie à laquelle l'homo economicus voyageur est sensibilisé avant de se rendre dans des zones endémiques. Il est donc très important que certains mécanismes soient mis en place au niveau international afin qu'il y ait toujours de la recherche qui soit faite dans ce domaine-là, mais aussi une distribution adéquate de ces traitements dans les populations cibles.

Un programme spécial a été mis en place en 1975 grâce au concours du programme de développement des Nations Unies, de la Banque Mondiale et de l'Organisation mondiale de la Santé. Il s'agit du TDR, à savoir « Research and Training in Tropical Diseases » (<http://www.who.int/tdr/>). Le TDR a été créé avec comme mission principale de combattre ces maladies tropicales et de servir les deux buts suivants : premièrement de chercher à identifier et à développer de nouveaux outils et méthodes pour contrôler les maladies tropicales et deuxièmement de chercher à développer les capacités de recherche dans les pays en voie de développement de telle manière que les investigateurs soient capables d'établir leurs propres activités de recherche et de contribuer au contrôle des maladies qui affectent leur pays. Afin de réaliser les buts qui lui ont été fixés, le TDR consiste en quatre domaines d'activité : recherche stratégique et découverte, évaluation et développement de produit, recherche dans l'implémentation de systèmes de santé et renforcement des capacités de recherche. Le programme TDR a une approche matricielle, ce qui le rend d'autant plus efficace, mais il est tout d'abord primordial qu'il développe des partenariats avec différentes firmes pour stimuler le développement de nouvelles molécules. Un exemple de partenariat a déjà été cité plus haut, il y en a d'autres comme par exemple avec Glaxo Smith Kline pour un médicament contre la malaria: le Lapdap qui est une combinaison de deux molécules chlorproguanil et dapsone ou avec Zentaris pour la miltefosine contre la leishmaniose viscérale. Le MMV « Medicines for Malaria Venture » créé par le TDR est une organisation sans but lucratif pour la découverte, le développement et la distribution de médicaments anti-malariques.

En 2003, une nouvelle collaboration internationale a vu le jour afin de raviver l'intérêt en ce qui concerne la recherche et le développement de traitements pour les maladies tropicales. Il s'agit de « The Drugs for Neglected Diseases Initiative » (DNDi : www.dndi.org) créée par cinq institutions du secteur public – la fondation Oswaldo Cruz au Brésil, le Conseil Indien pour la recherche médicale, l'Institut Kenyan pour la recherche médicale, le Ministère de la Santé de la Malaisie et l'Institut Pasteur en France, une organisation humanitaire, Médecins sans Frontières (MSF) et une organisation internationale de recherche, le TDR, qui sert d'observateur permanent à cette initiative. Cette initiative sans but lucratif a plusieurs projets en cours dans son portfolio à diverses phases de développement, notamment en ce qui concerne la leishmaniose viscérale, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas¹⁸ et la malaria.

Pour qu'il y ait une avancée dans le domaine des maladies tropicales, il faut qu'il y ait un partenariat incluant à la fois l'industrie et les organisations internationales. Cela permet ainsi d'avoir plus rapidement accès à ce type de médicaments, car si le secteur public est déjà dans la course, le processus de décision pour déterminer leur rôle en terme de santé publique sera plus rapide.

¹⁷ Définition voir Annexe 1²

¹⁸ Définition voir Annexe 1

4. CONCLUSION

Les médicaments permettent à de nombreux patients de pouvoir espérer guérir de leur maladie ou voir leur état s'améliorer. Mais pour qu'ils y aient accès, il faut qu'il y ait eu de la recherche et c'est un très long chemin avant qu'une nouvelle molécule soit disponible sur le marché. En effet, la genèse d'un médicament passe par plusieurs phases afin de déterminer son efficacité et sa tolérance et ainsi assurer le maximum de protection au patient lorsqu'il prendra ledit médicament. Cependant, certains patients souffrant de maladies rares aux conséquences souvent très lourdes nécessitent au plus tôt de traitements adéquats. C'est pourquoi il est essentiel que l'industrie pharmaceutique ait reçu et reçoive encore des incitatifs pour investir dans le domaine des maladies rares qui n'est à priori pas des plus rentables. Dans les pays qu'on peut appeler développés, diverses réglementations ont été passées : les pionniers ont été les Etats-Unis avec l'Orphan Drug Act en 1983. Les réglementations mises en place dans les autres pays comme la Communauté Européenne s'en sont largement inspirées. Ainsi des molécules gratifiées du statut d'orphelin ont vu le jour sur le marché et ont permis et permettent encore de soigner certaines maladies rares. Cependant, du fait que la plupart des pays qui ont une activité pharmaceutique aient légiféré au sujet du statut d'orphelin, ne serait-il pas judicieux d'harmoniser cela au niveau international par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) ?

Sur le plan éthique, que l'on regarde le statut d'orphelin aussi bien d'un point de vue utilitariste que celui des droits des gens, il s'avère qu'on doit y prêter une attention toute particulière. Les essais cliniques sont examinés de près en terme de leur déroulement afin qu'il y ait un respect du patient. Cependant, le recrutement des sujets pour tester les médicaments orphelins s'avère plutôt difficile de par la faible prévalence de la maladie, tout comme l'est l'analyse des résultats. En effet, pour qu'ils puissent tout de même être pris en compte dans certains cas, d'autres techniques d'analyse peuvent être utilisées telle que la méthode Bayésienne.

Toute personne souffrant d'une maladie est désireuse d'avoir un accès aussi rapide que possible à un traitement, ainsi divers processus sont possibles afin de raccourcir le délai avant la mise sur le marché. Il y a même sous certaines conditions la possibilité pour un malade d'avoir accès à des médicaments en cours d'étude tout en ne faisant pas partie de celle-ci, il s'agit par exemple d'avoir recours à un usage compassionnel des médicaments.

Il n'y a pas que les maladies rares à être victimes du faible intérêt des firmes pharmaceutiques, mais aussi les maladies tropicales. Pour les premières, ayant une prévalence très faible, elles ne sont pas profitables dans les conditions normales de marché et pour les secondes, certes très répandues dans les pays en voie de développement, mais qui sont trop pauvres pour payer les prix des médicaments qui les rendraient profitables pour la firme qui les a développés. Il est donc important qu'en ce qui concerne les maladies rares et le développement de leurs thérapies, les engagements juridiques via les législations sur les médicaments orphelins et l'obtention du statut d'orphelin soient peut-être même encore renforcés, ainsi que les engagements politiques via les différents organismes nationaux continuent à exister et à se développer. En ce qui concerne les maladies tropicales, seule une étroite collaboration entre des organismes internationaux comme l'OMS et les firmes pharmaceutiques qui ont des acquis en matière de recherche permettent de développer des traitements pour ces maladies surtout répandues dans les pays du Tiers-Monde.

Ernest Renan (1823-1892), philosophe de son temps, prophétisait l'époque où la science se substituerait à la philosophie, à la religion et à la poésie : « le merveilleux de la nature une fois dévoilé par la science constituera une poésie mille fois plus sublime que le merveilleux de la fiction ». Il ne reste donc plus qu'à espérer que la recherche scientifique continue d'aller de l'avant, prenant « la nature » dans son ensemble et qu'ainsi le succès tende plus à être une règle qu'une exception. Les discussions qui ont déjà eu lieu quant au 7^{ème} programme cadre de la Communauté européenne (2007-2013) semblent tout à fait aller dans ce sens, à savoir qu'il est fort probable que le budget pour la recherche européenne soit doublé et que ce programme distingue les maladies rares comme un enjeu scientifique prioritaire à part entière, au même titre que le diabète et l'obésité. Qui dit recherche sur les maladies rares dit espoir de découvertes de nouveaux médicaments orphelins !

5. BIBLIOGRAPHIE

- Asbury CH. The Orphan Drug Act. The First 7 years. *Journal of American Medical Association*. 1991 February 20; 265 (7):893-897
- Shulman SR, Manocchia M. The US orphan drug programme 1983-1995. *Pharmacoeconomics*. 1997 September; 12(3):312-26
- Peabody JW, Ruby A, Cannon P. The economics of orphan drug policy in the US. Can the legislation be improved ? *Pharmacoeconomics*. 1995 November; 8(5):374-84
- Asbury CH. Evolution and current status of the Orphan Drug Act. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1992 Fall; 8(4):573-82
- Sanders CA. The Orphan Drug Act: Should it be changed? *Arch Intern Med*. December 13; 153: 2623-2625
- Thamer M, Brennan N, Semansky R. A cross-national comparison of orphan drug policies: implications for the U.S. Orphan Drug Act. *J Health Polit Policy Law*. 1998 Apr; 23(2):265-90
- Food Drug and Administration: www.fda.gov
- Department of Health and Human Services: www.dhhs.gov
- Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments: www.emea.eu.int
- Haffner M. E. The United States Orphan Drug Act: Challenges and Success. *Drug Information Journal*. 1997; 31: 23-25
- Haffner ME., Whitley J., Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2002 October; 1(10): 821-825
- Meyers A. S. Orphan Drugs: The Current Situation in the United States, Europe, and Asia. *Drug Information Journal*. 1997; 31: 101-104
- Czernichow P, Chaperon J, Le Coutour X. Epidémiologie. Editions Masson. Paris. 2001
- Gutzwiller F, Jeanneret O. Médecine sociale et préventive Santé publique. Editions Hans Huber. 1999: 2^{ème} édition.
- European Commission, Enterprise and Industry DG, Directorate F, Consumer Goods: www.pharmacos.eudra.org
- Michael A. Europe proposes orphan drug legislation. *Nat Biotechnol*. 1998 Sept; 16(9): 814.
- Whyte B. EU adopts legislation to promote drug development for rare diseases. *Bull World health Organ*. 2000; 78(5): 711.
- Binns R., Driscoll B. New European rules on orphan drugs. *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2000 Jul; 3(7): 218-219
- European Organisation for Rare Diseases: www.eurordis.org
- Institut suisse des produits thérapeutiques: www.swissmedic.ch
- Garber AM. Benefits versus profits : has the orphandrug act gone too far ? *Pharmacoeconomics*. 1994 Feb; 34(2):88-92
- Organisation mondiale de la Santé (World Health Organisation): www.who.int
- Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J.Med.Ethics*. 2005; 31:164-168
- Pabst JY. Médicaments orphelins: quelques aspects juridiques, éthiques et économiques. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 2001 ; 49 : 387-396
- Brandissou S., Yagoubi N., Hasselot N. Les médicaments orphelins : problème de santé publique et enjeux économiques. *Thérapie*. 1996 Nov-Dec ; 51 : 647-653
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press. 2001: Fifth Edition
- National Organisation for Rare Disorders (NORD): www.rarediseases.org
- Orphanet: www.orpha.net
- Council for International Organisation of Medical Sciences: www.cioms.ch
- Interpharma: www.interpharma.ch
- International Conference of Harmonization (ICH): www.ich.org
- Stephen W., Lagakos PhD. Clinical trials and Rare Diseases. *N Engl J Med*. 2003 June; 348: 2455-2456

- Gallin JL, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003 June; 348: 2416-2422
- Edwards SJL, Lilford RJ, Braunholtz D, Jackson J. Why “underpowered” trials are not necessarily unethical. *Lancet*. 1997 September; 350: 804-807
- Lilford RJ, Thornton JG, Braunholtz D. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum. *BMJ*. 1995 December; 311: 1621-1625
- Haffner ME. Orphan Drug development- International Program and Study Design Issues. *Drug Information Journal*. 1998; 32: 93-99
- Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Methods in health service research: An introduction to bayesian methods in health technology assessment. *BMJ*. 1999 August; 319: 508-512
- Tan SB, Dear KBG, Bruzzi P, Machin D. Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. *BMJ*. 2003; 327: 47-49
- Machin D. Discussion of “the what, why and how of Bayesian clinical trials monitoring”. *Statistics in Medicine*. 1994; 13: 1385-1389
- Haffner ME, Kelsey JV. Evaluation of orphan products by the U.S. Food and Drug Administration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1992; 8:4: 647-657
- Bourg E, De Crémiers F. Compassionate Use and Early Access to the Market in the USA and EU [1]. *Regulatory Affairs Journal*. 2000 June; 401-404
- Bourg E, De Crémiers F. Compassionate Use and Early Access to the Market in the USA and EU [2]. *Regulatory Affairs Journal*. 2000 September; 640-645
- Ericson M, Webster C, De Crémiers F. Accelerated Assessment and Temporary Marketing Authorisation in the European Union. *Regulatory Affairs Journal*. 2004 September; 645-649
- Chow SC, Pong A. An overview of the regulatory approval process in drug development. *Drug Inform Journal*. 1998; 32: 1175S-1185S
- Crampes C. Research and protection for Innovation in the pharmaceutical Industry. *International Review of Economic Law*. 2000; Special Edition: Pharmaceutical Patents, Innovations and Public Health, DeBoeck University: 119-141
- Campion MD. L'accès des pays en développement aux médicaments essentiels: une démarche d'équité. *Bull. Acad. Natle. Med*. 2001 Octobre; 185 (7): 1255-1269
- National Cancer Institut (USA): www.cancer.gov
- Blum RS, Hills E. Legal Considerations in off-label Medication Prescribing. *Arch. Int. Med*. 2002 Aug; 162: 1777-1779
- Goldman DP, Clarke AE, Garber AM. Creating the costliest orphan. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1992; 8:4: 583-597
- Maeder T. The orphan drug backlash. *Scientific American*. 2003 May; 288(5): 80-87
- Zitter M. Managing Drugs for Rare Genetic Diseases: Trends and Insights. *Managed Care*. 2005 February; 14(2): 52-64
- Scheuerle A. Limits of the Genetic Revolution. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2001 November; 155: 1204-1209
- Garber AM. No price too high? *New England Journal of Medicine*. 1992 December; 327(23): 1676-1678
- Frasier SD, Sherman BM, Haffner ME. Human Growth Hormone is not an orphan. *The New England Journal of Medicine. To the Editor*. 1989 October; 321(16): 1124-1125
- Coster JM. Recombinant Erythropoietin. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1992; 8:4: 635-646
- Lavandeira A. orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*. 2002; 8: 194-198
- Trouiller P, Torrele E, Olliaro P, et al. Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure. *Tropical Medicine and International Health*. 2001 November; 6 (11): 945-951
- Morel CM. Neglected diseases: under-funded research and inadequate health interventions. *European Molecular Biology Organization*. 2003; special issue (4): S35-S38
- Trouiller P, Battistella C, Pinel J, Pecoul B. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. *Tropical Medicine and International Health*. 1999 June; 4(6): 412-420

- Pécoul B, Chirac P., Trouiller P., Pinel J. Access to Essential Drugs in Poor Countries ? *Journal of American Medical Association*. 1999 January; 281(4): 361-367
- Ridley RG. Product R&D for neglected diseases. *European Molecular Biology Organization*. 2003; 4 (special issue): S43-S46
- Reich MR., Govindaraj R. Dilemmas in drug development for tropical diseases: Experiences with praziquantel. *Health Policy*. 1998; 44: 1-18
- Olliaro P. Will the fight against tropical disease benefit from orphan drug status? *Tropical Medicine and International Health*. 1997 February; 2 (2): 113-115
- Research and Training in Tropical Diseases (TDR): <http://www.who.int/tdr/>
- Brown VJ. Paying Attention to Neglected Diseases. *Environmental Health Perspectives*. 2004 January; 112 (1): A24-A27
- The Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi): www.dndi.org

6. ANNEXES

Annexes 1, 1¹, 1², 1³ : définitions

Annexes 2, 2¹, 2² : déclaration d'Helsinki

Définitions :

Amyotrophie spinale infantile (www.orpha.net): Les amyotrophies spinales (SMA) sont un groupe de maladies neuromusculaires caractérisées par une dégénérescence des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière, cela provoque une diminution du volume du muscle strié par réduction du nombre des fibres contractiles qui le constituent. L'incidence chez les enfants est de 1/6000.

Maladie de Charcot-Marie-Tooth (www.orpha.net): La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie périphérique héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/2 500. Elle est caractérisée par une atrophie musculaire et une neuropathie sensitive progressive touchant les extrémités des membres, souvent associées à des pieds creux.

Usage compassionnel (www.orpha.net): L'usage compassionnel d'un médicament, c'est lorsque les patients ont accès à un médicament avant qu'il ne soit mis sur le marché. Les conditions varient d'un pays à un autre.

Maladie de Chagas (www.orpha.net): Appelée aussi trypanosomose américaine. C'est une parasitose qui est due au protozoaire *Trypanosoma cruzi* qui est transmis par des punaises. Les signes cliniques principaux sont la fièvre et l'atteinte myocardique.

Maladie de Crohn (www.orpha.net): La maladie de Crohn est l'une des deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'autre étant la rectocolite hémorragique. Elle est définie par une inflammation profonde de la paroi intestinale. Elle se manifeste par de la diarrhée, des douleurs abdominales, une perte de poids, le tout accompagné de manifestations extra-digestives tels de la fièvre, des aphtes, des arthralgies, de l'érythème noueux. Son incidence est plus basse dans les pays du Sud (1/100 000 habitants) que dans ceux du Nord (5/10 000 habitants) ainsi que sa prévalence (de 25 à 150/100 000).

Maladie de Fabry (www.orpha.net): Maladie héréditaire caractérisée par une accumulation de lipides dans les organes et les tissus.

Hémophilie de type A (www.orpha.net): L'hémophilie est une maladie génétique liée au chromosome X, elle consiste en un dysfonctionnement dans l'un des facteurs de coagulation. L'atteinte du gène du facteur VIII correspond à l'hémophilie A.

Maladie de Huntington (www.orpha.net): Appelée aussi Chorée de Huntington. Affection neurologique héréditaire de l'adulte caractérisée par l'association de mouvements anormaux (chorée), de troubles mentaux et de détérioration intellectuelle. Elle touche moins de 1 personne sur 5 000 en France.

Leishmaniose (www.orpha.net): Les leishmanioses sont un ensemble d'affections parasitaires dues à plusieurs espèces de protozoaires du genre *Leishmania*, transmis par des insectes (phlébotomes). Cliniquement, on sépare la leishmaniose viscérale des formes cutanées et cutanéomuqueuses. La leishmaniose viscérale ou *Kala-Azar* sévit sur le pourtour méditerranéen (y compris l'Europe), en Inde, en Chine, en Afrique (surtout de l'est) et en Amérique du sud. La symptomatologie associe fièvre, anémie et splénomégalie. L'évolution est fatale sans un traitement qui fait appel aux dérivés de l'antimoine, aux diamidines ou à l'amphotéricine B. Les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses sévissent en Amérique intertropicale et dans l'ancien monde uniquement dans l'hémisphère nord, en Afrique et du pourtour méditerranéen jusqu'à l'Inde. L'aspect clinique va des formes cutanées pures, avec ulcération

croûteuse unique guérissant en un an et laissant une cicatrice indélébile, immunisante, jusqu'aux formes cutanéomuqueuses extensives, potentiellement très délabrantes au niveau du visage, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement fait appel aux mêmes médicaments que la leishmaniose viscérale, par voie locale ou générale selon les cas.

Malaria (www.orpha.net): Le paludisme ou malaria est dû à plusieurs espèces de protozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques. Il sévit dans toutes les zones intertropicales. Certaines îles sont toutefois indemnes en particulier les petites Antilles, la Réunion, les Seychelles, les Maldives, Hong Kong, Singapour, la Polynésie Française et la Nouvelle Calédonie. Le diagnostic doit être évoqué devant toute fièvre dans les mois suivant un séjour en zone d'endémie. Le tableau clinique classique de la primo-invasion est un « embarras gastrique » fébrile et céphalalgique. En cas d'infestation par *P. falciparum*, l'accès palustre non traité peut évoluer vers l'accès pernicieux et la mort. Pour les autres espèces, des accès de reviviscence peuvent se manifester jusqu'à 3 ans (*P. vivax*), 5 ans (*P. ovale*) voire 15 à 25 ans (*P. malariae*) après le retour de zone d'endémie. Le traitement de l'accès pernicieux est une urgence médicale et nécessite obligatoirement la quinine en perfusion. Le traitement d'un accès simple à *P. falciparum* dépend de la zone de contamination, cette espèce présentant de plus en plus souvent des résistances aux médicaments selon les régions. Pour les accès simples dus aux autres espèces, la seule chloroquine suffit. La prophylaxie médicamenteuse, qui n'empêche pas l'impaludation, est à adapter au cas par cas lors des voyages ou des séjours en zone impaludée. Pour tous les voyageurs, les mesures de protection contre les piquûres d'insectes nocturnes sont indispensables.

Médicaments essentiels (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.4_fre.pdf): Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins prioritaires de la population en matière de soins de santé. Ils sont choisis compte tenu de leur intérêt en santé publique, des données sur leur efficacité et leur innocuité, et de leur coût/efficacité par rapport à d'autres médicaments. Les médicaments essentiels ont pour but d'être disponibles à tout moment dans le cadre de systèmes de santé fonctionnels, en quantité suffisante, sous une forme appropriée, avec une qualité assurée, accompagnés d'une information adéquate et à un prix accessible pour les individus et les communautés. La mise en oeuvre du concept des médicaments essentiels est destinée à être souple et adaptable à de nombreuses situations; c'est à chaque pays qu'il incombe de déterminer quels sont exactement les médicaments qu'il considère comme essentiels.

Médicaments orphelins (www.orpha.net): Les médicaments dits « orphelins » sont destinés au traitement de maladies qui sont si rares que les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles.

Medicare (USA) (www.medicare.gov): Programme fédéral d'assurance maladie pour: les gens âgés de 65 ans ou plus, certains jeunes gens avec handicap, et les gens qui sont en stade final d'une maladie rénale.

Medicaid (USA) (<http://www.cms.hhs.gov/medicaid/default.asp>): Programme d'Etat et Fédéral qui aide pour les coûts médicaux les personnes à bas revenus et aux ressources limitées. Ce programme peut varier d'un Etat à un autre.

Me-too (www.medterms.com): Médicaments très similaires d'un point de vue de leur structure de médicaments déjà connus, si n'est quelques petites différences.

Neurofibromatose (www.orpha.net): Appelée aussi la maladie de Recklinghausen. Affection héréditaire, caractérisée par de nombreuses tumeurs bénignes disséminées dans l'organisme, des taches cutanées pigmentées (taches café au lait) et des malformations nerveuses. C'est une des maladies génétiques les plus fréquentes : elle touche de 1/3 000 à 1/4 000 individus. Sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de 5 ans.

Ostéogenèse imparfaite (www.orpha.net): Appelée aussi maladie de Lobstein ou maladie des os de verre. L'ostéogenèse imparfaite constitue un groupe de maladies héréditaires responsables, à des degrés divers, de fragilité du squelette. Un traumatisme minime suffit à provoquer des fractures et des déformations osseuses. Le diagnostic est souvent aisément établi dans l'enfance; cependant, certains cas passent inaperçus et ne sont diagnostiqués qu'à l'âge adulte.

Pneumocystose à Pneumocystis carinii (<http://www.churouen.fr/ssf/pathol/pneumonieapneumocystis.html>): Infection pulmonaire rare, due à un germe nommé Pneumocystis carinii. Elle est fréquente chez les malades du sida.

ADN recombinant (Aide-mémoire de biochimie et de biologie moléculaire, 3^{ème} édition, F.Widmer, R. Beffa): Nouvelle séquence d'ADN (acide désoxyribonucléique) formée par la combinaison de deux ou plusieurs molécules d'ADN initialement non consécutives.

Forme recombinante d'une enzyme : est la forme de l'enzyme obtenue à partir d'une séquence d'ADN qui a été recombinée.

Syndrome de Rett (www.orpha.net): Le syndrome de Rett, se caractérise, chez les filles, par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. La prévalence en Europe serait d'environ 1/15000.

Sarcome de Kaposi (Larousse médical, éd. 2000): Prolifération maligne du tissu conjonctif, développée aux dépens des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ainsi que de certaines cellules du derme, les fibroblastes.

Sclérose latérale amyotrophique (www.orpha.net): Appelée aussi maladie de Charcot ou maladie de Lou-Gehrig. La sclérose latérale amyotrophique est une maladie dégénérative du système nerveux due à une perte progressive des neurones moteurs entraînant des troubles moteurs constamment progressifs. Elle touche environ 1000 personnes par an dont 10% environ ont une origine familiale.

SIDA (www.groupesida.ch): Le SIDA est l'acronyme du syndrome d'immunodéficience acquise. Il consiste en un ensemble de symptômes qui est la conséquence de l'infection au VIH. Le VIH détruit progressivement les cellules du système immunitaire qui devient incapable de défendre l'organisme face à toutes sortes de bactéries, virus, parasites, champignons. Par rapport à d'autres déficiences de l'immunité qui sont héréditaires, le SIDA fait suite à une infection par un virus.

Syndrome d'immunodéficience combinée (www.orpha.net): Il s'agit d'un déficit immunitaire combiné sévère de transmission liée au chromosome X se caractérisant par des infections sévères et récurrentes débutant dès les premiers mois de vie chez le garçon, associées à une diarrhée et un retard staturo-pondéral.

Thérapie génique (www.genethon.fr): La thérapie génique désigne un ensemble d'hypothèses où des gènes sont utilisés pour soigner. L'idée a été formulée dès les années 1960, comme une solution possible pour les maladies génétiques rares et incurables causées par le mauvais fonctionnement d'un seul gène. A l'évidence, si l'on pouvait introduire dans une cellule malade une version du gène en état de marche, il devrait être possible de la guérir. L'ADN devient ici médicament. Le traitement s'attaque directement à la cause de la maladie et non pas à ses symptômes.

Trypanosomiase africaine (www.orpha.net): La trypanosomose africaine est une parasitose strictement africaine également connue sous le nom de maladie du sommeil. Elle est due à des protozoaires du genre *Trypanosoma*, transmis par la glossine ou mouche tsé-tsé. *T. gambiense* sévit en Afrique de l'ouest et du centre. *T. rhodesiense* sévit en Afrique de l'est. Après une phase initiale associant fièvre et adénopathies, l'évolution (plus rapide avec *T. rhodesiense*) se fait vers une méningo-encéphalite mortelle. Le traitement classique fait appel à la pentamidine en phase lymphatico-sanguine et au mélarsoprol (dérivé arsenical) en phase de polarisation cérébrale. L'alpha-difluorométhyl-ornithine tend à supplanter ces produits pour le traitement des formes encéphalo-méningées. La prophylaxie repose sur la lutte contre les glossines.

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE :

(<http://www.wma.net/f/policy/pdf/17c.pdf>)

Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964 et amendée par les

29e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975

35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983

41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996

52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29) et

l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30)

A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficacité et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en oeuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits.

Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal ou réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence induite. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.
14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.
15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.
16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.
17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.
18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.
19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.
20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.
21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.
22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.
23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.
24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.
25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.
26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.¹

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.²

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

1 Note explicative concernant le paragraphe 29

L'AMM note avec préoccupation que le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki (Octobre 2000) est l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus. Elle réaffirme par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes:

- lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique; ou
- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.

Toutes les dispositions énoncées dans la DoH doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

2 Note explicative concernant le paragraphe 30

Par la présente, l'AMM réaffirme la nécessité d'identifier, lors de la planification d'une étude, l'accès post-étude pour les participants aux procédures prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques considérées comme bénéfiques par cette même étude ou un accès à d'autres soins appropriés. Les dispositions prises pour un tel accès ou pour d'autres soins doivent être décrites dans le protocole d'étude afin que le comité de révision éthique puisse étudier ces dispositions.

La déclaration d'Helsinki (Document 17.C) est un document officiel de l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde. Adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande), elle fut révisée en 1975 à Tokyo (Japon), en 1983 à Venise (Italie), en 1989 à Hong Kong, en 1996 à Somerset West (Afrique du Sud), en 2000 à Edimbourg (Ecosse), par l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29), et par l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30).

9.10.2004