

Maladies rares et médicaments orphelins: un enjeu de santé publique

Romain Lazor^a,
Loredana D'Amato Sizonenko^b

- a Médecin associé, consultation des pneumopathies interstitielles et maladies pulmonaires rares, Service de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
- b Médecin adjoint, Coordinatrice Orphanet Suisse, Service de Médecine Génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève

La perception que différentes maladies rares peuvent être considérées collectivement comme une entité unique est apparue il y a une trentaine d'années aux USA, notamment dans une loi destinée à favoriser le développement de médicaments orphelins. Une maladie rare a été définie par un seuil de prévalence en dessous duquel son traitement pouvait être considéré comme non-rentable et donc empêcher son développement et sa commercialisation. A partir de cette définition économique centrée sur le médicament, et notamment sous l'influence d'associations de patients, les maladies rares sont devenues une entité sociétale et éthique centrée sur les individus atteints. Même s'il ne correspond pas à une entité scientifique et épidémiologique clairement délimitée, le concept de «maladies rares» a conduit plusieurs pays à reconnaître les difficultés posées par ces maladies comme un problème unique de santé publique et à mettre en œuvre des moyens pour le résoudre.

Ampleur du problème

Dans l'Union européenne, une maladie rare est définie par une prévalence $< 1/2000$. C'est le plus souvent une maladie chronique, progressive, invalidante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui, en rai-

Une vaste enquête européenne a révélé pour la première fois avec précision les difficultés et les besoins des patients atteints.

son de sa faible prévalence, nécessite des efforts combinés spéciaux pour sa prise en charge. On dénombre plus de 7000 maladies rares dont 80% auraient une origine génétique. Le nombre de maladies rares augmente du fait que des entités considérées initialement comme uniques sont fragmentées en des entités multiples à mesure que leurs causes génétiques sont identifiées. Prises dans leur ensemble, les maladies rares affecteraient 30 millions de personnes en Europe, soit 5 à 6% de la population.

Difficultés et attentes des patients

Quelle que soit leur maladie, les patients atteints d'une maladie rare sont confrontés aux mêmes diffi-

Résumé

Définies par une prévalence inférieure à $1/2000$, les maladies rares toucheraient 5 à 6% de la population, soit environ 500 000 personnes en Suisse. Une vaste enquête européenne a révélé pour la première fois avec précision les difficultés et les besoins des patients atteints, et montré que leur prise en charge n'est pas optimale. Des plans nationaux pour les maladies rares ont été développés ou vont l'être au cours de prochaines années dans la plupart des pays européens. La Suisse a un retard de plusieurs années dans ce domaine, mais des initiatives récentes pourraient permettre de le combler si elles sont largement soutenues. Les médicaments orphelins, destinés à un petit nombre de patients mais souvent extrêmement coûteux, sont une source potentielle de tensions entre intérêt individuel et intérêt collectif. Entité éthique, sociale, économique, mais aussi scientifique et clinique, les maladies rares et leurs traitements confrontent aux limites des connaissances et des ressources. Elles constituent un enjeu de santé publique et un défi que la Suisse est invitée à relever.

cultés: retards et erreurs de diagnostic, manque d'informations, souffrance psychologique liée à l'isolement et au manque d'espoir thérapeutique, et absence de soutien pratique dans la vie quotidienne. Une enquête réalisée pour 18 maladies rares auprès de 12000 patients dans 17 pays européens a révélé l'ampleur des difficultés et des besoins des patients, et a fourni pour la première fois des données suisses [1]. En moyenne, les patients nécessitaient neuf services médicaux différents et 43% avaient été hospitalisés au cours des deux années précédentes. 16% des patients avaient consulté plus de cinq médecins avant d'aboutir au diagnostic. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic définitif était de cinq à 30 ans dans 25% des cas. Un diagnostic initialement erroné a été posé chez 43% avec pour conséquence

Correspondance:
Dr Romain Lazor
Service de pneumologie
Policlinique Médicale
Universitaire
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
romain.lazor@chuv.ch

des traitements inappropriés chez 79% de ces patients, dont des traitements chirurgicaux chez 16%. Le retard du diagnostic a été considéré comme responsable d'au moins une conséquence néfaste dans 69% des cas (séquelles physiques ou psychologiques, comportement inapproprié des parents vis-à-vis de leur enfant, naissance d'un autre enfant atteint). Les conditions d'annonce du diagnostic étaient considérées comme mauvaises ou inacceptables dans 27% des cas. 75% considéraient qu'un soutien psychologique était nécessaire lors de l'annonce du diagnostic, mais seuls 23% avaient reçu un tel soutien [1]. Les services médicaux répondaient bien aux attentes des patients dans 94% des cas, mais l'accès à ces services médicaux était considéré comme difficile ou impossible dans 24% des cas. Parmi les 27% de patients ayant eu recours aux services sociaux, 48% en étaient pleinement ou partiellement satisfaits, mais 52% étaient peu ou pas satisfaits [1]. Les données suisses sont globalement similaires à celles des autres pays européens, et suggèrent que la prise en charge des maladies rares n'est pas optimale.

Les patients «experts» de leur maladie

Parmi les moyens pour améliorer la situation des personnes atteintes d'une maladie rare, les associations de patients jouent un rôle important. Elles permettent de fournir un soutien psychologique et so-

santé publique. Citons, entre autres la Réglementation du médicament orphelin (1999), trois programmes de santé publique (1999–2013), des budgets spécifiques pour la recherche (6–7^e programmes-cadres de recherche de l'Union européenne), et l'adoption en 2009 de la recommandation «Maladies rares: un défi pour l'Europe» encourageant chaque Etat membre à mettre en place un plan ou une stratégie nationale pour les maladies rares d'ici la fin 2013 (Europlan) [3]. Dans ce contexte, un comité d'experts (EUCERD) a été constitué en 2010 [4]. La Suisse y est représentée pour la première fois.

Créé par la France en 1997, Orphanet, le portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, est aujourd'hui présent dans près de 40 pays européens. Identifié comme un outil majeur pour les stratégies nationales concernant les maladies rares, Orphanet a franchi un seuil important en avril 2011 en devenant une action conjointe des Etats membres de l'Union européenne, avec également la participation active de la Suisse.

La France a joué un rôle de pionnier dans la prise en charge coordonnée des patients, avec le 1^{er} plan national maladies rares (2005–2008) doté d'un budget de 108 millions d'euros, et comportant 10 axes stratégiques [5], dont l'accès aux soins, la qualité de la prise en charge, la formation des professionnels, la promotion de la recherche et le développement de parte-

Les maladies rares ont fait l'objet de plusieurs initiatives dispersées, mais aucune institution suisse n'a encore abordé le problème dans sa globalité.

cial, sortir de l'isolement, informer sur la maladie, échanger des expériences, apporter une aide pratique, favoriser la participation à des essais cliniques, voire financer la recherche. Le regroupement des associations en alliances nationales et/ou fédérations européennes leur permet d'avoir un impact politique. L'alliance européenne Eurordis rassemble ainsi près de 480 associations dans 45 pays [2]. En Suisse, l'Alliance Maladies Rares Suisse ProRaris, fondée en 2010, regroupe à ce jour 37 associations ainsi que des patients isolés. Dans le cadre de la 4^{ème} Journée Internationale des Maladies Rares sur le thème de l'«inégalité d'accès aux soins», ProRaris a organisé pour la première fois en Suisse une journée d'information le 19 février 2011. Cet événement a rencontré un succès remarquable avec plus de 450 participants.

Mesures gouvernementales en Europe et en Suisse

L'Union européenne et plusieurs Etats membres ont déjà pris des mesures spécifiques pour lutter contre les maladies rares, reconnues comme un enjeu majeur de

nariats nationaux et européens. 131 centres de référence nationaux et 501 centres de compétence régionaux ont été désignés [6]. Le 2^e plan national maladies rares (2011–2014), doté d'un budget de 180 millions d'euros, vient d'être présenté [7].

En Suisse, le nombre de patients atteints d'une maladie rare a été estimé à 500 000 par extrapolation des données européennes [8]. Les maladies rares ont fait l'objet de plusieurs initiatives dispersées, mais aucune institution suisse n'a encore abordé le problème dans sa globalité. La Suisse a adopté la définition européenne d'une maladie rare en 2002, et une réglementation du médicament orphelin facilitant les procédures d'enregistrement a été introduite en 2006. Orphanet Suisse [9] est institutionnalisé depuis 2001 aux Hôpitaux Universitaires de Genève, qui financent une partie de ses activités. Il a acquis sa légitimité grâce au soutien financier des cantons et de la Conférence suisse des directeurs cantonaux de la santé depuis 2007. Toutefois, la problématique des maladies rares reste peu connue et la Suisse accuse un retard de plusieurs années. Il n'existe pas encore de centres de

référence ni de financements spécifiques de la recherche par les pouvoirs publics. En février 2010, des acteurs du monde politique, administratif, associatif et économique se sont réunis pour la première fois sur le thème des maladies rares et des médicaments orphelins [10]. En décembre 2010, la conseillère nationale Ruth Humbel a déposé un postulat visant à améliorer la situation médicale des personnes souffrant de maladies rares [11]. Elle demande d'élaborer une stratégie nationale pour ces maladies en collaboration avec les organisations concernées, les spécialistes et les cantons, pour offrir aux patients touchés un suivi médical de qualité dans toute la Suisse.

Problématique des médicaments orphelins

Le développement de nouveaux traitements est un enjeu crucial pour les maladies rares. En 1983, les USA ont adopté une loi destinée à favoriser le développement de médicaments orphelins jusqu'alors considérés comme non-rentables en raison du petit nombre de patients concernés. Des règlements similaires ont ensuite été adoptés dans l'Union européenne et d'autres pays. Pour inciter l'industrie pharmaceutique à de tels développements, ces lois ont accordé diverses incitations financières ainsi qu'une exclusivité commerciale de sept à dix ans permettant un retour sur investissement. Ces règlements ont permis des progrès majeurs: en 25 ans, 370 produits thérapeutiques orphelins ont été commercialisés aux Etats-Unis et environ 60 en dix ans dans l'Union européenne. De son côté, l'industrie pharmaceutique a compris que les médicaments orphelins représentaient un marché considérable, actuellement estimé à 85 milliards de dollars par an avec une croissance annuelle de 6% [12].

Des dérives ont aussi été signalées, notamment en Angleterre. Certaines entreprises pharmaceutiques ont enregistré comme médicaments orphelins des produits thérapeutiques connus de longue date et pour lesquels les études scientifiques avaient déjà été faites par des institutions académiques. Ces produits n'étaient pas commercialisés par manque d'intérêt financier mais fabriqués sans licence à faible coût par des institutions publiques. Leur enregistrement comme médicament orphelin a permis d'augmenter massivement leur prix, alors même que les investissements et les risques étaient moindres que pour un produit thérapeutique novateur. Ainsi, l'hydroxyurée, enregistrée pour la leucémie myéloïde chronique, permet de traiter un patient atteint de drépanocytose pour 160 £ par an, mais la même substance enregistrée comme médicament orphelin pour la drépanocytose coûte 14900 £ par an [13]. Le prix d'un gramme d'ibuprofène passe de 0,8 £ comme analgésique à 6575 £ comme traitement intraveineux du canal artériel persistant [13]. Le coût annuel de la 3,4-diaminopyridine pour le traitement du syndrome de Lambert-Eaton est ainsi passé de 1000 à 44 200 £ [14], et celui du carbamylglutamate est passé de 4000 à 95 000 £

[15]. Devant une telle augmentation des prix, les assureurs ont refusé de les rembourser avec l'argument que le rapport coût-efficacité était devenu disproportionné [14]. Les patients se sont ainsi vus privés de l'accès à ces médicaments, ce qui était l'effet contraire de celui recherché par les lois sur les médicaments orphelins. En novembre 2010, une lettre ouverte adressée au premier ministre britannique a demandé une action pour remédier à l'augmentation massive des prix des médicaments orphelins [14], et des appels sont lancés pour réviser la réglementation [16]. Au Brésil, une étude a examiné comment était financé un traitement de laronidase pour la mucopolysaccharidose de type I (coût annuel 350 000 US dollars) en l'absence de législation régissant l'accès aux médicaments orphelins: 87% des patients ont obtenu la prise en charge de leur traitement par le biais de procès intentés à l'Etat [17]. Une enquête norvégienne a

Les maladies rares et leurs traitements confrontent aux limites des connaissances et des ressources.

cherché à déterminer s'il existait dans l'opinion publique une préférence pour le traitement des maladies rares en comparaison aux maladies fréquentes, dans un contexte de ressources limitées [18]. Pour un scénario de coûts équivalents, 11% favorisaient les maladies rares et 25% les maladies fréquentes, les autres étant indifférents. Pour un scénario où le coût du traitement des maladies rares était multiplié par 4, seuls 7% favorisaient les maladies rares et 45% les maladies fréquentes [18]. Cette enquête suggère que, malgré un souci d'équité envers les maladies rares, il y aurait peu de préférence pour ces maladies si elles devaient être traitées au détriment des maladies fréquentes.

En Suisse, le Tribunal fédéral a jugé un litige entre une patiente atteinte de la maladie de Pompe traitée par Myozyme et son assureur-maladie. Indiquant que l'on ne peut pas exiger de l'assurance de base de rembourser un traitement coûtant 600 000 francs par an (arrêt 9C_334/2010 du 23 novembre 2010), il y introduit la notion de rationnement en fixant à 100 000 francs par année de vie prolongée le coût maximal exigible de l'assurance sociale. Ce jugement émis pour un cas individuel a conduit des assureurs-maladie à retirer leur accord de remboursement des traitements de Myozyme pour d'autres patients [19], dont l'un a témoigné à la première Journée Internationale des Maladies Rares en Suisse le 19 février 2011. Cet arrêt a fait l'objet d'interpellations parlementaires [20, 21, 22] et a conduit le Conseil fédéral à rappeler par voie d'ordonnance que la décision de remboursement d'un médicament hors liste devait continuer à être

évaluée de manière individuelle, considérant l'effet général du médicament, son effet particulier dans chaque cas et les critères d'adéquation et d'économité, tout en incluant les principes de proportionnalité et d'égalité des droits.

Ainsi, à mesure que des nouveaux traitements sont développés pour les maladies rares et que le nombre de patients pouvant être traités augmente, le prix des médicaments orphelins devient un sujet de tension entre l'intérêt individuel et l'intérêt de la société, mobilisant un argumentaire éthique, juridique, économique, social et politique. Trop peu coûteux et non-rentables, les médicaments orphelins ne sont pas développés. Trop onéreux, ils risquent de n'être pas remboursés. Dans les deux cas, les patients concernés en sont privés.

Conclusion

Entité éthique, sociale, économique, mais aussi scientifique et clinique, les maladies rares et leurs traitements confrontent aux limites des connaissances et des ressources. Elles constituent un enjeu de santé publique et un défi que la Suisse est invitée à relever, et pour lequel elle peut s'inspirer des expériences des pays voisins.

Références

- 1 Eurordis. The Voice of 12 000 Patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2010 www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf (accès le 28.6.2011).
- 2 www.eurordis.org/ (accès le 28.6.2011).
- 3 http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_fr.pdf (accès le 28.6.2011).
- 4 www.eucerd.eu/_PP_1.html (accès le 28.6.2011).
- 5 www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf (accès le 28.6.2011).
- 6 Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare. www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises.pdf (accès le 28.6.2011).
- 7 www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf (accès le 28.6.2011).
- 8 Lazor R, D'Amato Sizonenko L. Les maladies rares affectent 30 millions de personnes en Europe. *Bull Méd Suisses*. 2008;89(15):636–8.
- 9 www.orphanet.ch/ (accès le 28.6.2011).
- 10 Oggier W. Maladies rares et médicaments orphelins en Suisse: du point de vue de l'économie de la santé, il est nécessaire d'agir. *Bull Méd Suisses*. 2010;91(18):734–5.
- 11 Humbel R. Une stratégie nationale pour améliorer la situation médicale des personnes souffrant de maladies rares. Postulat 10.4055 du 16.12.2010. www.parlament.ch/F/Suche/Pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20104055 (accès le 28.6.2011).
- 12 Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2:290–9.
- 13 Ferner RE, Hughes DA. The problem of orphan drugs. *BMJ*. 2010;341:c6456.
- 14 Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Palace J, Richmond S, Finlayson S, Winer J, et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. *BMJ*. 2010;341:c6466.
- 15 Leonard JV, Richmond S. Pricing of orphan drugs. *Lancet*. 2009;373:462.
- 16 McCabe C, Stafinski T, Menon D. Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ*. 2010;341:c4777.
- 17 Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics*. 2011;37:233–9.
- 18 Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, Grepperud S, Kristiansen IS. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ*. 2010;341:c4715.
- 19 Hundsberger T, Rohrbach M, Rösler KM. La problématique de la substitution enzymatique dans la maladie de Pompe (glycogénose de type II). Une perspective médicale. *Forum Med Suisse*. 2011;11:427–9.
- 20 Humbel R. Un arrêt du Tribunal fédéral marquant le coup d'envoi du rationnement médical? Interpellation 11.3154 du 16.3.2011. www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20113154 (accès le 28.6.2011).
- 21 Gutzwiller F. Limite de coûts de 100 000 francs pour les thérapies médicales? Interpellation 11.3306 du 18.3.2011. www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20113306 (accès le 28.6.2011).
- 22 Cassis I. Combien vaut une année de vie? Postulat 11.3218 du 17.3.2011. www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20113218 (accès le 28.6.2011).