



Médicaments orphelins

Les médicaments orphelins forment un ensemble très hétérogène, composé de deux sous-classes :

- la première correspond à des produits qui ont une réalité certaine car ils ont déjà été découverts. Leur potentiel thérapeutique, quoique inégal selon les pathologies auxquelles ils s'adressent, ne fait aucun doute. Mais leur existence n'est que virtuelle et leur développement, même s'il a été initié par l'organisme de recherche ou le laboratoire pharmaceutique qui les a conçus, a dû être arrêté, et ce, pour des raisons purement économiques. Les affections qu'ils ont vocation à traiter se caractérisent, en effet, par une faible prévalence ce qui dans un monde où le marché impose ses lois, obère fortement leur rentabilité. Pourtant, les pathologies dont ils relèvent sont plus souvent lourdes et invalidantes : maladie de Wilson, Gaucher, de Charcot... Les besoins sont immenses mais ne peuvent être satisfaits, eu égard à l'énorme décalage qui se manifeste entre les sommes à allouer à la recherche ou au développement de ce type de produits et les maigres profits qu'ils sont susceptibles de générer en retour.
- la seconde est constituée par des médicaments actifs sur des maladies tropicales ou parasitaires très répandues. Ils touchent donc une très large population. Mais, détail non négligeable, les malades qui en souffrent, sont presque exclusivement des ressortissants de pays pauvres ou en voie de développement. Réputés peu solvables, ils n'intéressent que médiocrement les industriels de la santé. L'on se trouve, dans les deux cas, devant une situation intolérable qui peut être résumée par le constat suivant, assez dramatique : puisqu'on n'attend aucun profit en retour, il n'y a ni recherche ni développement possible.

Aux États-Unis

La mobilisation de groupes de pression très actifs et influents, comme, par exemple, la *National organisation for rare disorders* (Nord) a porté ses fruits. Un texte de loi, l'*Orphan Drug Act* a été voté, le 4 janvier 1983.

Les médicaments orphelins y sont définis comme des médicaments destinés au traitement de maladies touchant moins d'un américain sur 1 000. Des dérogations sont pourtant envisageables pour une prévalence supérieure s'il semble qu'il n'y a aucun espoir de retour sur investissement.

Ce texte accorde également un certain nombre d'avantages aux éventuels sponsors intéressés par ces médicaments. En particulier, ils peuvent revendiquer, pour le médicament en question, un statut d'Orphan Drug, dans une indication donnée, ce qui leur permet de bénéficier :

- d'un crédit d'impôts de 50 % sur le coût des essais cliniques réalisés aux États-Unis et éventuellement d'un financement pour leur prise en charge.
- d'une exclusivité commerciale de 7 ans, à compter de la mise sur le marché si, toutefois, le produit n'est pas brevetable,
- d'une procédure plus rapide d'inscription à la Food and drug administration (FDA), qui fournit également une assistance technique par le biais de recommandations écrites qui facilitent l'enregistrement.

L'*Orphan drug act*, par la suite, fait l'objet de plusieurs amendements visant, en particulier, à empêcher que certains laboratoires ne tirent un avantage abusif de l'exclusivité commerciale qui leur était octroyée (*public law L 99-91*).

Cette loi a connu un succès certain et a permis l'accès des malades à des molécules de grand intérêt telles que l'érythropoïétine et le ganciclovir, ou la méflaquine...

Au Japon

S'inspirant de l'exemple américain, le Japon, à son tour, en 1993, adoptait une législation similaire, prévoyant, entre autre, un examen accéléré du dossier d'enregistrement, une période d'exclusivité commerciale de 10 ans et des mesures de soutien aux sponsors éventuels. La condition préalable pour qu'un médicament puisse bénéficier du statut de médicament orphelin est qu'il traite une maladie affectant moins de 50 000 personnes dans le pays.

En Europe

Une directive 91/507/CEE permet que, dans certains cas exceptionnels, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché puisse ne pas devoir fournir la totalité des informations requises dans un dossier d'enregistrement :

« lorsque pour certaines actions thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir les renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans

les conditions normales d'emploi parce que : les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut être raisonnablement tenu de fournir les renseignements complets ou l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ou des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, L'AMM peut être délivré avec les réserves suivantes :

- le demandeur doit mener à son terme un programme d'essai défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,
- le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration ne peut être autorisée que sous contrôle médical strict éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,
- la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question. »

On voit bien que cette directive esquisse la notion de médicament orphelin. Elle ne saurait cependant prétendre à donner une définition ou un statut à ces produits. La France a intégré les dispositions communautaires dans sa législation interne, notamment dans les articles L 601 et L 602 du Code de la santé publique (autorisation temporaire d'utilisation). Pour remédier au vide juridique européen, il semble que l'on s'oriente dorénavant, vers la voie du règlement, *a priori* plus rapide que la directive. Les critères qui ont été retenus, semble-t-il, pour désigner un médicament orphelin ne brillent pas par leur souplesse. Sauf si la maladie touche moins de 50 000 personnes dans l'Union européenne, il faudra que deux conditions soient remplies simultanément : rareté de la maladie et absence de rentabilité du médicament. L'exclusivité commerciale serait de 6 ans. Enfin, les produits bénéficiant déjà du statut de médicament orphelin aux États-Unis ou au Japon ne pourraient en bénéficier en Europe, ce qui témoigne d'une certaine méfiance quant au comportement des industriels.

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V