

## Les médicaments “orphelins” : le grand détournement

Cette année, *Prescrire* a observé une forte augmentation du nombre de nouveaux médicaments dits orphelins ou de nouvelles indications dans lesquelles un médicament “orphelin” a été autorisé : 17 en 2015, contre 6 en 2014 et 9 en 2013.

Le statut de médicament “orphelin” existe dans l’Union européenne depuis l’année 2000. Il a pour objectif de favoriser la mise sur le marché de médicaments destinés à des patients atteints de maladies rares, avec un seuil établi à 5 individus ou moins atteints pour 10 000 habitants (n° 380 p. 457-461, n° 382 p. 619-620). Il y aurait environ 6 000 à 7 000 maladies rares connues dans le monde, surtout d’origine génétique, touchant entre quelques dizaines et plusieurs milliers de personnes.

**Avantages réglementaires et financiers.** Les firmes qui développent un médicament “orphelin” bénéficient d’avantages notables, notamment un processus d’autorisation de mise sur le marché (AMM) accélérée, des dossiers de formats souvent limités (AMM conditionnelles, dossiers principalement bibliographiques) et une exclusivité de commercialisation pendant 10 ans après l’AMM.

Les médicaments “orphelins”, de par leur nature, apportent d’autres avantages financiers aux firmes : des essais cliniques plus petits et donc en général moins coûteux ; des prix de vente très élevés du fait de l’absence ou presque d’alternative thérapeutique et du faible nombre de patients concernés, ce qui limite fortement le pouvoir de négociation des régimes d’assurance ; des coûts marketing réduits du fait du nombre restreint de spécialistes dont dépendent les prescriptions.

**Dérives.** Depuis 15 ans, on assiste à un marché des médicaments “orphelins” en plein développement. Mais les progrès qu’ils apportent aux patients sont variables. Certains médicaments “orphelins” sont même à écarter des soins. Par exemple, en 2015 : le *défibrotide* (Defitelio°) est trop incertain dans la maladie veino-occlusive hépatique (n° 380 p. 418-419) ; ou encore, deux inhibiteurs de tyrosine kinases, le *cabozantinib* (Cometriq°) (n° 383 p. 650-653) et le *sorafénib* (Nexavar°) (n° 384 p. 731), qui sont plus dangereux qu’utiles dans certains cancers de la thyroïde.

Certaines firmes se positionnent même exclusivement sur des marchés très étroits et récupèrent des niches laissées par les firmes qui se sont positionnées avant elles. Ainsi, un an après l’autorisation de la spécialité Orphacol° (*acide cholique*) dans deux déficits rares en acides biliaires, une demande d’AMM européenne a été déposée pour la spécialité Kolbam° (*acide cholique*) dans trois autres déficits rares en acides biliaires (n° 386 p. 896-897). Cette substance, qui est aussi utilisée à grande échelle comme émulsifiant alimentaire, est commercialisée comme médicament au prix de 139 euros à 175 euros la gélule de 250 mg selon les spécialités, avec une évaluation clinique quasi inexistante.

Après quelques temps, certains médicaments “orphelins” se retrouvent autorisés dans plusieurs indications. Cela agrandit leur part de marché sans pour autant entraîner une baisse notable de leur prix. Par exemple : le *lénalidomide* (Revlimid°) est autorisé dans certains myélomes multiples et dans certains syndromes myélo-dysplasiques (n° 375 p. 8) ; le *pasiréotide* (Signifor°) est autorisé dans le syndrome de Cushing et dans l’acromégalie en situation d’échec (n° 385 p. 807-808).

Certaines maladies rares représentent cependant un marché attractif pour plusieurs firmes en même temps. Ainsi, en 2015 : deux vasodilatateurs de plus, le *riociguat* (Adempas°) et le *macitentan* (Opsumit°), ont été autorisés dans l’hypertension artérielle pulmonaire alors qu’ils n’apportent rien de plus par rapport au *bosentan* (Tracleer°) et au *sildénafil* (Revatio°) (n° 379 p. 339-340, n° 381 p. 498-499) ; deux anticorps monoclonaux anti-CD20, l’*obinutuzumab* (Gazyvaro°) et l’*ofatumumab* (Arzerra°), ont été autorisés pour le traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, sans progrès décisif par rapport au *rituximab* (Mabthera°), un autre anticorps monoclonal anti-CD20 disponible depuis de nombreuses années (n° 380 p. 414-417).

**En somme.** La mise à disposition de médicaments dont la balance bénéfices-risques est favorable pour des patients atteints de maladies rares jusqu’à sans recours est un progrès. Toutefois, les stratégies de maximisation de rentabilité commerciale des firmes autour du statut de médicament “orphelin” ont conduit à modifier les dynamiques de recherche, où de petites niches concentrent de manière inefficace les ressources de recherche et développement (n° 380 p. 457-461). Les firmes utilisent ces mécanismes pour demander des prix exorbitants, exercer des pressions pour réduire les exigences réglementaires, très loin d’une recherche visant à répondre aux besoins sanitaires de la population.

©Prescrire

évaluant notamment des antitumoraux : certains protocoles prévoient que les patients du groupe comparateur reçoivent l’antitumoral dès le constat d’une aggravation de leur cancer. Cela revient à évaluer un protocole au lieu du nouveau médicament, ce qui masque généralement les différences sur des critères d’évaluation solides tels que la mortalité. Par exemple : l’essai du *régo-*

*rafénib* (Stivarga°) dans les tumeurs stromales digestives après échec thérapeutique (n° 380 p. 405, 413) ; l’essai du *sorafénib* (Nexavar°) dans les cancers différenciés de la thyroïde (n° 384 p. 731).

**Évaluation versus traitement de référence : trop peu respectée.** La comparaison du nouveau médicament versus traitement de référence

permet d’évaluer un éventuel progrès thérapeutique en termes d’efficacité ou d’effets indésirables (n° 382 p. 565-569). C’est ce qui intéresse avant tout les soignants et les patients.

Dans les faits, nombreux sont les dossiers d’évaluation clinique centrés sur un seul essai comparatif versus placebo, alors qu’un traitement de référence existe. Par exemple : l’*aripiprazole* injectable à libéra- ►►