

Le médicament orphelin SIKLOS® injustement pénalisé par la Commission de la Transparence malgré son efficacité et les énormes économies qu'il génère : le jeune laboratoire français ADDMEDICA® saisit le Conseil d'Etat et envisage une action en justice au niveau européen.

Siklos, un médicament orphelin pour une pathologie rare

Siklos (hydroxycarbamide), développé par ADDMEDICA, est le premier médicament à avoir reçu, en juin 2007, une autorisation européenne de mise sur le marché dans le traitement de la drépanocytose chez les adultes et les enfants. Siklos a été mis au point à partir d'une molécule connue comme active en cancérologie mais jusque là inadaptée à la drépanocytose. Dès 2003, le produit avait satisfait à l'ensemble des critères d'un médicament orphelin et s'était vu accorder la désignation orpheline par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

La réglementation européenne du médicament orphelin : une aide nécessaire au développement des traitements de maladies rares

Une maladie est dite orpheline lorsqu'elle ne concerne pas assez de patients pour permettre à un laboratoire pharmaceutique d'espérer des ventes suffisantes pour couvrir les frais de développement et de commercialisation de médicaments indiqués dans cette maladie. Sans une aide volontariste des pouvoirs publics, les patients atteints de maladies orphelines seraient laissés à l'écart du progrès thérapeutique.

Aussi l'Union Européenne s'est-elle dotée d'une réglementation assurant au laboratoire une exclusivité de 10 ans dans l'indication orpheline et recommandant aux Etats-membres d'accélérer la mise sur le marché du médicament tout en favorisant une bonne rémunération du laboratoire.

La drépanocytose : tableau médical et économique

Rare en Europe, la drépanocytose est une maladie génétique héréditaire se traduisant par une anomalie de l'hémoglobine, protéine qui assure le transport de l'oxygène dans le sang. Cette anomalie provoque des changements de forme et de comportement des globules rouges qui s'agglutinent dans les vaisseaux, bloquant la circulation sanguine. Cela cause des crises répétées et très douloureuses chez environ 20% des patients (dits « patients sévères ») qui subissent de fréquentes hospitalisations. A long terme chez tous les patients, de graves lésions de différents organes sont observées. La maladie peut se manifester dès l'enfance avec un pic de mortalité entre 1 et 6 ans.

Sur le plan économique, il a été montré qu'un patient sévère était hospitalisé en moyenne plus de 20 jours par an. De plus, les transfusions répétées, bases du traitement des crises jusqu'à ce jour, induisent des effets secondaires comme l'empoisonnement du sang par le fer, dont les traitements sont lourds et onéreux. En se limitant aux coûts directs, les dépenses de prise en charge de la drépanocytose dépassent 50 millions d'euros annuellement en France. Il faut y ajouter un impact médico-social lourd résultant principalement d'une insertion scolaire puis professionnelle problématique pour les patients.

Siklos, un bénéfice non seulement pour la santé mais également pour les comptes de la Sécurité Sociale

Siklos est indiqué dans « la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris les syndromes thoraciques aigus, chez l'enfant de plus de deux ans et chez l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique ».

Dans toutes les études cliniques, Siklos diminue de 66 à 80% le nombre de crises et de 39% les besoins en transfusion sanguine. Il a aussi un effet spectaculaire sur l'utilisation des structures de soins puisqu'il diminue en moyenne de 73 % le nombre de journées d'hospitalisation. Si Siklos était utilisé de manière systématique, cela se traduirait par des économies pour l'assurance sociale de 40 millions d'euros par an, en ne prenant en compte que l'impact sur les coûts directs.

Une évaluation consternante de la part de la Commission de la Transparence, cautionnée par le Ministère de la Santé

Conformément à la procédure en vigueur en France, Siklos a été évalué par la commission de la transparence en vue de sa prise en charge par l'assurance sociale. La commission a estimé que Siklos améliore de manière « mineure » le service médical rendu. Elle base ses conclusions sur la comparaison de Siklos avec un autre médicament, Hydréa®.

Si les deux médicaments ont le même principe actif, Hydréa n'est aucunement indiqué dans la drépanocytose, mais dans les syndromes myéloprolifératifs (pathologies cancéreuses), et n'a jamais été autorisé en usage pédiatrique. Les mécanismes d'actions sollicités sont d'ailleurs différents : celui de Siklos se révèle à faible dose et consiste principalement en une stimulation de la production d'un certain type d'hémoglobine ; celui d'Hydréa, qui nécessite de plus fortes doses, fait appel à la toxicité de l'hydroxycarbamide et consiste à détruire la capacité de reproduction de cellules cancéreuses proliférantes. Il est essentiel de ne pas soumettre les patients drépanocytaires aux doses toxiques recherchées avec Hydréa pour les traitements anti-cancéreux.

Néanmoins, tant qu'aucune alternative thérapeutique n'était disponible, Hydréa était toléré en prescription hors indication chez certains patients drépanocytaires. Une recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS), publiée en 2005, cautionnait cet usage chez l'enfant, bien que la présentation d'Hydréa soit particulièrement mal adaptée à une utilisation pédiatrique. Dans tous les cas, la prescription d'Hydréa dans ce cadre entraîne la responsabilité pleine et entière des prescripteurs en cas d'effets secondaires.

Il importe de noter que l'arrivée de Siklos rend caduque de fait la recommandation de 2005 de la HAS citée plus haut. De plus, le principe de précaution exige que Siklos, étant le seul médicament indiqué dans la drépanocytose, soit désormais le seul médicament effectivement utilisé.

La position de la commission est donc illégitime dans ses fondements, incompatible avec le droit européen, contraire à l'intérêt des patients et dangereuse pour la santé publique. En effet :

- La référence à la recommandation de la HAS pour légitimer la comparaison avec Hydréa est absurde : la finalité même du développement de Siklos est de mettre fin à l'usage hors AMM et potentiellement dangereux d'Hydréa. Au surplus, la recommandation ne concerne que la pédiatrie, domaine où Hydréa, particulièrement mal adapté, n'a jamais obtenu d'indication, même en cancérologie.
- Le fait de comparer un médicament orphelin à un autre médicament déjà sur le marché, mais par définition dépourvu d'indication dans la maladie orpheline considérée, conduit à méconnaître le règlement européen relatif aux médicaments orphelins en niant l'originalité du nouveau médicament.
- L'incitation à utiliser un médicament aussi toxique qu'Hydréa en dehors de son indication est inacceptable pour la sécurité sanitaire et constitue une infraction à la réglementation pharmaceutique qui met en jeu la responsabilité civile et pénale de ses auteurs.
- La recommandation d'usage d'Hydréa chez les enfants, alors que seul Siklos permet pour eux l'administration des bonnes doses, va à l'encontre de toutes les avancées accomplies dans ce domaine, en particulier grâce à la mise en place de la nouvelle réglementation pédiatrique européenne.

ADDMEDICA a écrit au Président de la République, au Président de la Haute Autorité de Santé et à Madame la Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports afin d'attirer leur attention sur ces aberrations. Cependant la Haute Autorité de Santé n'a pas voulu surseoir à la publication de l'avis de la commission. De plus, deux sous-directions du Ministère de la Santé (financement du système de soins et politique des pratiques et produits de santé) viennent d'indiquer par lettre qu'elles considèrent que la commission de la transparence a respecté la procédure et que son avis est correct sur le fond. Les auteurs écrivent notamment qu'Hydréa est « largement utilisée dans cette indication », ce qui est tout simplement faux.

« Cette position de l'Administration est déconcertante, a déclaré François ANGER, président d'ADDMEDICA. Que la sous-direction en charge des pratiques médicales ne formule pas de réserves sur la référence à l'utilisation d'un médicament toxique en dehors de son indication est déjà surprenant. Mais que la sous-direction en charge du financement ait cru bon de donner son avis dans ce débat de pure santé publique, voilà qui est

encore plus étonnant. Y aurait-il, de sa part, volonté de dévaloriser notre médicament ou de faire obstacle à sa mise sur le marché rapide ? Ce serait jouer contre son camp, sachant que chaque mois de retard à la commercialisation de Siklos prive le système de santé français d'une économie potentielle de plusieurs millions d'euros.

« Je regrette que Siklos, né en France, soit déjà sur le point d'être commercialisé au Royaume-Uni dans des conditions de délai et de prix conformes à son statut orphelin alors qu'en France, il est confronté à cette injuste adversité.

« Notre jeune laboratoire espère néanmoins un revirement qui permettrait la prescription de Siklos dans de bonnes conditions. Ce serait la récompense d'un combat mené depuis 2003 au côté des spécialistes de la drépanocytose et des associations de patients pour mettre sur le marché ce produit orphelin porteur d'un grand espoir pour les adultes et les enfants souffrant de cette maladie rare. »

ADDMEDICA a saisi le Conseil d'Etat

La commission de la transparence fonctionne à l'abri de la HAS, entité administrative indépendante de toute tutelle. Aussi, l'échec d'un recours gracieux auprès des organes de direction de la HAS clos les possibilités de recours au sein de l'administration. D'autre part, les évaluations publiées par la commission de la transparence sont qualifiées d' « avis », ce qui ne permet pas de les attaquer devant le juge comme on peut le faire pour les décisions administratives. Il n'y a donc, en première analyse, aucun recours possible en France contre un avis de la commission de la transparence une fois publié par la HAS, quelles que soient les erreurs dont il est entaché.

Toutefois la qualification d'avis ne trompe plus personne dans le milieu médical et pharmaceutique. ADDMEDICA ne se privera pas d'argumenter dans ce sens devant le Conseil d'Etat qu'il a saisi.

ADDMEDICA envisage aussi une action devant les juridictions européennes au motif que l'avis contesté méconnaît la réglementation européenne du médicament orphelin et porte atteinte au droit d'exclusivité attribué à Siklos dans l'indication drépanocytose du fait de sa désignation orpheline.

De sérieuses interrogations sur l'avenir des médicaments orphelins et pédiatriques en France

Au-delà du cas de Siklos, c'est l'ensemble des médicaments orphelins ou pédiatriques dont la mise sur le marché en France est menacée. En effet, le signal donné aux industriels du médicament par l'évaluation inique de Siklos est extrêmement dissuasif. Après une période où notre pays était à la pointe du combat en faveur des traitements de maladies rares, il semble qu'il renie ses engagements antérieurs. Or le développement de nouveaux médicaments pour soigner les maladies rares ne peut se faire qu'avec le soutien positif et résolu des Pouvoirs Publics, au niveau européen comme à celui des Etats-membres qui doivent se conformer à la réglementation d'encouragement mise en place par l'Europe. La position actuelle de l'Administration française méprise le droit communautaire et constitue un camouflet au Plan Maladies Rares voté par le Parlement français en 2004. Cela n'est pas sans poser un grave problème d'égalité d'accès aux soins au sein de l'Europe. Il n'est pas admissible de jouer ainsi avec l'espoir de patients français dont la vie est menacée par une maladie, même - et surtout - lorsqu'il s'agit d'une maladie rare.

A PROPOS DE ADDMEDICA

Le laboratoire ADDMEDICA a été créé sur fonds privés par trois cadres expérimentés de l'industrie pharmaceutique avec pour objectif de mettre des produits thérapeutiques nouveaux et originaux à la disposition des médecins et des patients. Cette vocation s'est concrétisée par la commercialisation de :

- Perfadex®, liquide de conservation de poumons destinés à des greffes. Ce produit très spécialisé détient 80% de son marché au niveau mondial. Il permet la conservation du greffon en état fonctionnel pendant 12 heures entre le moment du prélèvement et celui de la greffe. Le liquide de Steen® est en cours de développement. Il viendra compléter cette gamme et permettra de vérifier la fonctionnalité de

greffons provenant de donneur à cœur non battant. Cette nouvelle technique est d'un intérêt majeur quand on sait que la principale limitation aux greffes de poumon en France est la disponibilité de greffons. L'indication la plus fréquente de greffe de poumon en France est la mucoviscidose.

- Hyalomatrix®, régénérateur de derme à base d'acide hyaluronique pour les grands brûlés (degrés IIB et III). Appliqué au contact de la brûlure après nettoyage chirurgical, Hyalomatrix provoque la reconstruction en deux à trois semaines d'un derme régulier et bien vascularisé permettant une greffe de peau. Un film de silicone transparent protège la plaie des contaminations extérieures et permet de contrôler la régénération du derme sans découvrir la plaie.
- Lumiderm®, pansement chirurgical innovant, adhésif, étirable jusqu'à deux fois sa longueur et semi-perméable. Cette semi-perméabilité autorise l'évacuation des exsudats de la plaie mais ne permet ni à l'eau ni aux contaminants extérieurs de pénétrer. Ainsi en chirurgie réparatrice, le patient commencer immédiatement un programme de rééducation y compris en piscine. Le pansement reste en place cinq à sept jours, il n'adhère pas à la plaie elle-même et permet une cicatrisation optimale.

Siklos est le premier médicament du laboratoire. D'autres projets sont à l'étude, toujours dans le domaine des greffes, de la cicatrisation et des maladies rares, et jusqu'alors toujours financés sans recours à des investisseurs. En effet, l'originalité du modèle économique de la société et l'aspect humanitaire de sa stratégie correspondent mal aux objectifs spéculatifs habituellement poursuivis par les fonds d'investissement.