

Article original

Gestion des maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine

Bussièrès JF, Mollica C, Kvann HS, Dubé S, Lebel D, Atkinson S

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada ; co-responsable des programmes nationaux de Gaucher et de tyrosinémie hépatorénale au Québec.

Corina Mollica, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Hélène Soriya Kvann, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Sandrine Dubé, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Adjoint aux soins, enseignement et recherche, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Suzanne Atkinson, B.Pharm., M.Sc., Adjointe services pharmaceutiques, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Pour toute correspondance: Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Résumé

Introduction : Il existe plusieurs milliers de maladies rares. Un certain nombre de ces maladies sont dites métaboliques héréditaires rares (MMHR). **Objectifs** : L'objectif de cet article est de faire le point sur la gestion des maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine. **Méthode** : La démarche repose sur une description de la problématique incluant une revue documentaire et un état des lieux ainsi qu'une résolution de la problématique découlant de la revue documentaire et des échanges au sein de l'établissement. **Résultats** : Onze enjeux ont été identifiés pour lesquels des pistes de solutions sont proposées. Les thèmes sont 1-l'absence de politique québécoise entourant la prise en charge des MMHR, 2-l'absence d'un centre d'excellence québécois, 3-l'insuffisance de données probantes, 4-l'utilisation de médicaments orphelins hors liste, 5-les délais entourant l'évaluation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux et l'utilisation en CHU, 6- le refus des fabricants de médicaments orphelins de participer aux achats groupés, 7-la proximité de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis certaines clientèles, 8-l'insuffisance de financement pour les médicaments orphelins utilisés sur une base ambulatoire, 9-la variation imprévisible de la devise canadienne, 10-la difficulté de trouver des lieux d'administration d'enzymes de remplacement et 11-la pénurie de documentation sur les

initiatives canadiennes et québécoises. **Conclusion** : Cet article situe de façon non exhaustive la problématique des médicaments orphelins au CHU Sainte-Justine. Il comble un vide compte tenu qu'aucun portrait de la situation n'a été établi pour le Québec au cours des trois dernières décennies. Il s'agit d'une problématique complexe à laquelle une approche interdisciplinaire structurée s'impose. Cette démarche académique peut contribuer à éclairer les décideurs locaux, régionaux et nationaux.

Introduction

Dans le cadre du cours PHA 62301 – Gestion de la pratique pharmaceutique en établissement de santé, les étudiants sont exposés à la résolution de problématiques en gestion pharmaceutique hospitalière. Dans le cadre de ce cours, trois étudiants au programme de M.Sc. en pratique pharmaceutique ont été invités à réfléchir à la problématique de gestion des médicaments orphelins en établissement de santé au centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine. La démarche repose sur une description de la problématique incluant une revue documentaire et un état des lieux ainsi qu'une résolution de la problématique découlant de la revue documentaire et des échanges au sein de l'établissement. L'objectif de cet article est de faire le point sur la gestion des maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine.

Maladies rares et maladies métaboliques héréditaires rares

Dans une proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins présentée en 2012 par le Bureau de la modernisation des lois et des règlements de Santé Canada [1], on définit une maladie rare comme étant une « affection mettant la vie en danger, une affection très invalidante ou une affection grave et chronique qui ne touche qu'un nombre très restreint de patients (moins de 1 sur 2 000). Près de 6 000 à 8 000 maladies rares ont déjà été recensées dans le monde, dont plus de 80 % sont associées à des facteurs génétiques. Les autres résultent d'une infection virale ou bactérienne ou de causes environnementales. Plus de la moitié des maladies rares se déclarent pendant la petite enfance. Il s'agit de maladies dégénératives qui mettent la vie en danger. Au Canada, un Canadien sur 12 souffre d'une maladie rare » [1].

On définit les MMHR comme étant des « maladies héréditaires dues à des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans les voies métaboliques » [2].

Le terme erreurs innées du métabolisme (EIM) est également utilisé en synonyme de MMHR. Dans une revue documentaire, on associe une EIM comme pouvant mener à « urgence médicale, particulièrement chez le nouveau-né et le jeune enfant » [3]. Les EIM ont un vaste spectre de présentations cliniques, et tout organe peut être affecté à tout âge par l'un ou l'autre des EIM. Certaines présentations sont bien connues, tels « les symptômes aigus (irritabilité, bradycardie, tachypnée, vomissements, état septique, jaunisse, alimentation limitée), un état neurologique altéré (ataxie, hypertonie, hypotonie, convulsions, encéphalopathie, léthargie, coma, retard mental), un état métabolique altéré (hyperglycémie/hypoglycémie, acidose métabolique, alcalose respiratoire, hyperammoniémie, odeur corporelle inhabituelle (p.ex. petit pied, piscine, sirop d'érable etc.) et d'autres troubles systémiques (hépatiques, [cardiaques, rénaux], oculaires, cutanés etc.). De nombreux algorithmes cliniques facilitent le diagnostic différentiel qui devrait permettre d'exclure notamment les malformations cardiaques, l'apnée, les infections, le syndrome de Reye, la gastro-entérite, le syndrome de mort subite etc. Une EIM peut être la cause d'une mort soudaine » [3].

Dans cette revue documentaire, on mentionnait aussi qu'il « existe différentes classifications regroupant ces désordres. Ils peuvent être regroupés selon leur impact métabolique, soit les désordres affectant des molécules complexes (p.ex. désordres lysosomaux, désordres des peroxysomes, désordres de synthèse du cholestérol, etc.), les désordres causant une intoxication (p.ex.

aminoacidopathies, aciduries organiques, désordres du cycle de l'urée, intolérance aux sucres/carbohydates, etc.) et les désordres affectant le métabolisme énergétique (p.ex. désordres de la glycogénèse, acidémie lactique congénitale, [maladies mitochondriales, trouble de la bêta-oxydation des acides gras]). Ces désordres peuvent aussi être regroupés selon leur sentier métabolique (p.ex. désordres du métabolisme des carbohydates, désordres du métabolisme et du transport des acides aminés, désordres du métabolisme des acides biliaires et des lipides, désordres du métabolisme de l'hème et de l'acide nucléique, désordres du transport des métaux, etc.) ou enfin selon l'organe cible atteint (p.ex. désordres avec atteinte [neurologique], cardiaque, hépatique, gastro-intestinale, rénale, de la peau et des cheveux, hématologique, immunologique, psychiatrique, etc.) » [3].

« Généralement, le traitement d'un EIM comporte cinq étapes soit la suspicion d'une EIM, l'évaluation [diagnostique], la stabilisation métabolique du patient, la confirmation du diagnostic suivie du recours à des traitements spécifiques et du conseil génétique. » [4] Pour les EIM à présentation aiguë, « on doit traiter l'infection (si applicable), éliminer tout apport oral [du substrat non toléré] (particulièrement les protéines et les sucres tels le fructose, le galactose), maintenir les signes vitaux, assurer une hydratation adéquate (éviter les solutés hypotoniques pour éviter l'œdème cérébral, éviter le lactate Ringer en présence d'acidose), traiter l'œdème cérébral (si applicable – mannitol/furosémide) » [3]. De plus, il faut maintenir un état anabolique par un apport calorique suffisant (sous forme d'alimentation parentérale, soluté dextrosé, lipides intraveineux, apport de protéines calculé selon le besoin du patient, insuline et gavage entéral, selon l'atteinte identifiée). « Si besoin, il faut également traiter l'hyperammoniémie (c.-à-d. benzoate de sodium, phénylacétate de sodium, hémodialyse, L-carnitine), l'hypoglycémie (dextrose), l'acidose si pH < 7,2 (c.-à-d. bicarbonate 1-2 mmol/kg/h, hémodialyse, L-carnitine), les convulsions (c.-à-d. phénobarbital, pyridoxine si suspicion de convulsions pyridoxino-dépendantes, [pyridoxal-phosphate et créatine]). » [3] Plusieurs EIM requièrent un ajustement précis de la diète selon le substrat en cause, l'âge du patient et la croissance.

Enfin, cette revue documentaire rappelle qu'il existe plusieurs stratégies de prévention et de traitement des médicaments utilisés dans les EIM, incluant : « 1) éviter le substrat de l'enzyme déficient dans la diète (p.ex. soustraire de l'alimentation la phénylalanine chez les patients avec phénylcétonurie), 2) éviter l'accumulation du substrat en activant des voies métaboliques accessoires (p.ex. glycine pour l'acidémie isovalérique pour produire de l'isovalérylglycine qui n'est pas toxique, [benzoate de

sodium dans les défauts du cycle de l'urée]), 3) stimuler l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente par des suppléments cofacteurs (p.ex. thiamine dans la déficience en pyruvate deshydrogénase et dans la leucinose, [vitamine B12, acide folique et vitamine B6 (pyridoxine) dans les hyperhomocystinuries], pyridoxine dans l'homocystinurie), 4) administrer l'enzyme déficient (p.ex. imiglucérase (Cerezyme® dans la maladie de Gaucher et 5) administrer un traitement de support ».[3] De plus, il faut fournir un traitement permettant de diminuer l'accumulation de métabolites toxiques (p.ex. L-carnitine dans les aciduries organiques)

Le tableau I présente un profil des principales MMHR et de leur pharmacothérapie.

Au CHU Sainte-Justine, la prise en charge de patients atteints des MMHR peut inclure un passage aux urgences, aux soins intensifs pédiatriques ou dans les services de pédiatrie avec le soutien du service de génétique médicale. Le service de génétique médicale offre notamment l'évaluation médicale, le conseil génétique, le diagnostic prénatal et la prise en charge de maladies métaboliques héréditaires et hyperlipidémies [4].

Médicaments orphelins

Depuis trois décennies, on note l'émergence de médicaments orphelins visant à prévenir et traiter les maladies rares et particulièrement certaines MMHR. Notons que des médicaments ne détenant aucun statut orphelin, ou ne répondant pas à l'une des définitions utilisées, peuvent aussi être utilisés pour le traitement de maladies rares.

On peut entendre par médicament orphelin ce qui suit :

- aux États-Unis, en vertu de l'*Orphan Drug Act*, il s'agit d'un médicament développé afin de traiter une maladie affectant 200 000 américains ou moins; ce cadre juridique a été mis en place afin d'encourager la recherche et l'innovation en offrant des conditions facilitante tant au niveau législatif que financier [5].

- au Canada, il n'existe pas de définition officielle et de cadre juridique entourant les médicaments orphelins malgré des travaux menés précédemment sous l'égide de Santé Canada; toutefois, dans une proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins présentée en 2012, on définit un médicament orphelin comme étant « un produit pharmaceutique ou biologique conçu et développé dans le but de traiter une maladie rare » [1]. On précise dans cette position que « depuis 1983, plus de 408 médicaments orphelins ont fait leur entrée sur le marché américain. Il ne s'agit là que d'un faible pourcentage

des médicaments désignés orphelins qui existent, la plupart n'ayant jamais été commercialisés aux États-Unis. Au cours des 20 dernières années, en moyenne 14 nouveaux médicaments orphelins sont approuvés chaque année aux États-Unis » [1].

- au CHU Sainte-Justine, jusqu'à maintenant, on définit généralement un médicament orphelin comme étant : a) tout médicament essentiel aux soins des patients du CHU Sainte-Justine qui est obtenu via le Programme d'accès spécial (c.-à-d. le médicament est orphelin d'un avis de conformité canadien) pour une utilisation hospitalière ou ambulatoire (p.ex. nitisinone, cisapride), b) tout médicament essentiel aux soins des patients du CHU Sainte-Justine qui détient un avis de conformité canadien, mais qui n'est pas inscrit sur la liste des médicaments du Québec (c.-à-d. le médicament est orphelin du programme hospitalier et ambulatoire de remboursement québécois en vertu de la liste hospitalière ou ambulatoire) pour une utilisation hospitalière ou ambulatoire (p.ex. imiglucérase, idursulfase, laronidase).

Comme il n'existe pas de définition juridique au Canada, il existe une confusion en ce qui concerne les médicaments orphelins. La définition utilisée au CHU Sainte-Justine regroupe deux dimensions (c.-à-d. le fait de ne pas être commercialisé au Canada ou le fait de ne pas être remboursé au Québec en vertu de la liste de médicaments publiée par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec) peu importe le statut à la liste locale du CHU Sainte-Justine.

Dans le cadre hospitalier, un médicament utilisé peut être inscrit à la liste locale régulière (c.-à-d. au formulaire) ou utilisé sur une base de nécessité médicale particulière (c.-à-d. hors formulaire).

Au CHU Sainte-Justine, l'utilisation hors formulaire comporte un processus de justification écrite plus ou moins détaillé selon qu'il s'agit d'un médicament commercialisé et connu ou émergent. Les demandes d'utilisation de médicaments orphelins s'apparent le plus souvent à la procédure locale entourant les médicaments émergents.

Breve revue documentaire sur les enjeux des médicaments orphelins

À partir de Pubmed et de Google Scholar, une revue documentaire succincte des quatre dernières années a été menée. Les termes suivants ont été utilisés : orphan drugs, inborn error of metabolism, rare diseases, rare disorders. La revue documentaire menée ne portait pas sur les études cliniques publiées sur chacune des affections, mais sur la problématique des médicaments orphelins dans son ensemble.

Tableau I Profil et pharmacothérapie de quelques maladies métaboliques héréditaires rares

Noms de l'affection	Pathophysiologies	Présentations cliniques	Pronostics	Épidémiologie	Traitements
Cystinose [6]	Défaut de transport de la cystine du lysosome vers le cytoplasme. Donc accumulation de cristaux de cystine dans les lysosomes de plusieurs tissus	- Syndrome de Fanconi : polyurie, déséquilibre électrolytique et déshydratation, rachitisme - Photophobie - Hypothyroïdie	Si non traité, insuffisance rénale terminale vers l'âge de 9 ans	1/200 000 à 1/100 000	Cystéamine Réhydratation, administration sans restriction d'eau et de sel Phosphate de sodium 1,25-dihydroxycholesterol
Déficience en sucrase-isomaltase [7-8]	Absence de sucrase et de maltase, donc impossibilité d'absorber les carbohydrates. Donc intolérance	- Diarrhée sévère et liquide, - Ne prend pas de poids, - Irritabilité	Non disponible	3 à 7/100 dans la population indigène canadienne 1/5000 chez les Européens	Sacrosidase Diète strictement sans saccharose (parfois difficile à suivre)
Désordre du cycle de l'urée [9-10]	Déficience en : - Ornithine transcarbamylase - Carbamoyl phosphate synthétase I - Argininosuccinate Syndrome d'hyperammoniémie-homocitrullinurie. Donc accumulation d'ammoniaque	Période néonatale : - Vomissements, - Manque d'appétit, - Irritabilité, léthargie, - Alcalose respiratoire Présentation aiguë : - Léthargie, - Encéphalopathie, - Convulsions, - Vomissements, - Symptômes psychiatriques Présentation chronique : - Vomissements chroniques, - Anorexie, retard de développement - Système nerveux central : confusion, symptômes psychiatriques (agressivité, sautes d'humeur, etc.)	Symptômes apparaissent généralement dès les premières 24 à 48 heures de vie. Pour les nouveau-nés qui ont des manifestations, ils ont souvent des répercussions à long terme	1/8 200	Phénylbutyrate ou benzoate de sodium Supplémentation en arginine ou en citrulline Diète : Faible en protéine - 1,8-2 g/kg/j jusqu'à 1 an - 1,2-1,5 g/kg/j en âge préscolaire - 1 g/kg/j par la suite Suppléments en acides aminés essentiels

Noms de l'affection	Pathophysiologies	Présentations cliniques	Pronostics	Épidémiologie	Traitements
Syndrome de Hurler, de Hurler-Scheie et de Scheie [11-13] Mucopolysaccharidose de type I	Déficiency en alpha-L iduronidase, une des enzymes impliquées dans la dégradation du dermatan sulfate et de l'héparan sulfate, causant une accumulation de ces deux mucopolysaccharides dans les lysosomes	Syndrome de Hurler : (Manifestation grave)	Décès dans les 20 premières années de vie	Pour les 3 syndromes : 1/100 000	Laronidase
		- Retard dans le développement mental et moteur	Vers la fin, détérioration des capacités mentales		
		- Infections récurrentes (pneumonie, otite, sinusite)	Avec le traitement, diminution de la taille du foie et de la rate, augmentation de la capacité respiratoire et de la distance de marche		
		- Traits de visage grossiers, élargissement rapide de la tête (associée avec hydrocéphalie non-obstructive), opacification de la cornée	Aucune donnée sur la mortalité		
		- Hépatosplénomégalie			
		- Dysostoses multiple, nanisme			
		- Insuffisance cardiaque: cardiomyopathie, régurgitation valvulaire			
		<i>Syndrome de Hurler-Scheie : (Sévérité intermédiaire)</i>	Décès dans la vingtaine par complication cardiorespiratoire		
		- Rigidité des articulations			
		- Traits du visage grossiers, mais moins atteints que dans le syndrome de Hurler			
		- Régurgitation valvulaire, cardiomyopathie			
		- Hépatosplénomégalie			
		<i>Syndrome de Scheie : (Moins sévère des 3 syndromes)</i>	Longévité normale		
		- Rigidité des articulations			
		- Opacification de la cornée			
		- Visage presque non atteint			
Syndrome de Hunter [14-17] Mucopolysaccharidose de type II	Déficiency en iduronate-2-sulfatase, une des enzymes qui permettent la dégradation du dermatan sulfate et d'héparan sulfate causant une accumulation de ces	- Traits de visage grossiers (langue, amygdales et adénoïdes larges, etc.)	Espérance de vie de 20 à 30 ans, décès majoritairement par complications cardiorespiratoires	1,3/100 000	Idursulfase
		- Hépatosplénomégalie	Avec le traitement : Diminution de la		
		- Dysostosis multiple, nanisme			

Noms de l'affection	Pathophysiologies	Présentations cliniques	Pronostics	Épidémiologie	Traitements
	deux mucopolysaccharides dans les lysosomes	<ul style="list-style-type: none"> - Surdité - Système nerveux central : atteinte cognitive, convulsions - Troubles cardiaques : Régurgitation aortique/mitrale ou sténose - Syndrome du tunnel carpien 	taille du foie; augmentation de la distance de marche sur 6 min (donc augmentation de la capacité d'endurance); aucun effet sur le système nerveux central Aucune donnée sur la longévité		
Syndrome de Morquio [18-21] Mucopolysaccharidose de type IV A	Mutation du gène codant pour le N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS), ce qui cause une diminution du catabolisme des glycosaminoglycans, soit la chondroitine-6-sulfase et le sulfate de k�ratan	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille - Dysplasie osseuse (genu valgum, cyphose, pectus carinatum, déformation de la colonne vertébrale, diminution de la mobilité de la tête et du cou, troubles dentaires) - Hypermobilité des jointures - Démarche anormale, faiblesse musculaire - Opacification de la cornée - Troubles respiratoires - Hypertrophie du foie/rate 	Atteinte légère : Espérance de vie de 70 ans, mais subissent des chirurgies orthopédiques tout au long de leur vie Atteinte sévère : Espérance de vie de 20 à 30 ans, décès majoritairement par instabilité et sténose de la colonne vertébrale ou atteinte au niveau respiratoire	1 : 201 000	�losulfase alfa Chirurgie
Syndrome de Maroteau-Lamy [22-25] Mucopolysaccharidose de type VI	Déficiency en arylsulfatase B, une des enzymes qui permettent la dégradation du dermatan sulfate causant une accumulation de métabolites du dermatan sulfate dans les lysosomes	<ul style="list-style-type: none"> - Traits de visage grossiers - Apnée du sommeil - Surdité, cécité - Anormalit�s cardiaques (dégénération des valves, insuffisance valvulaire) - Dysostose multiplex : scoliose, cyphose, lésions au niveau de la moelle épinière, diminution de la croissance (taille moyenne de 0,95-1 m) 	� progression rapide : Dès la petite enfance, déformation au niveau du visage et des os; décèdent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte par complications cardiopulmonaires ou chirurgicales ou par infection à progression lente : Vivent jusqu'à 40 à 50 ans sans manifester de déformations physiques	1/215 000	Galsulfase

Noms de l'affection	Pathophysiologies	Présentations cliniques	Pronostics	Épidémiologie	Traitements
			évidentes qu'on retrouve en progression rapide, puis complications cardiopulmonaires mènent souvent au décès		
			Si traité, augmentation de l'endurance et du mouvement des épaules		
Homocystinurie [26-28]	Secondaire à : - Déficience en Cystathione-β-Synthase - Déficience en 5,10-MTHFR - Déficience en cofacteur de cobalamine - Causant une accumulation d'homocystéine	- Yeux : ectopie du cristallin, glaucome, myopie - Os : ostéoporose, scoliose - Système nerveux central : retard de développement mental, convulsions - Vasculaire : Thromboembolies	Si non traité, le patient décède habituellement de maladies thrombotiques. Lorsqu'on traite dès les premiers jours de naissance, le retard de développement mental peut être prévenu.	1/200 000 au Canada	Bétaïne Pyridoxine (Vitamine B ₆) Acide folique Vitamine B12 Aspirine Diète : restreinte en protéines
Maladie de Pompe [29-31]	Déficience en acide α-glucosidase, qui métabolise le glycogène lysosomal, causant une accumulation de glycogène dans les muscles et le cœur	- Infantile : Cardiomyopathie, Hypotonie, langue élargie - Juvénile : Retard du développement moteur, hypotonie - Adulte : diminution de force musculaire entre 20 et 39 ans habituellement	Infantile : Décès dans la première année de vie par insuffisance cardiorespiratoire Avec le traitement, espérance de vie de 2 ans pour 94% des enfants et jusqu'à 3 ans pour 72 % Juvénile : Décès par insuffisance respiratoire avant l'âge adulte Adulte : Insuffisance respiratoire et difficulté à marcher, mais vivent habituellement jusqu'à un âge avancé	1/40 000 1/57 000 pour la forme juvénile et adulte	Alfa Alglucosidase Diète : riche en protéine, fortifiée en acides aminés à chaîne ramifiée

Noms de l'affection	Pathophysiologies	Présentations cliniques	Pronostics	Épidémiologie	Traitements
Maladie de Fabry [32]	Déficience en α -galactosidase A, causant une accumulation de la globotriaosylcéramide	- Douleur neuropathique sévère au niveau des extrémités - Atteinte rénale : sclérose glomérulaire - Atteinte cardiaque : Cardiomyopathie hypertrophique, maladie coronarienne, anomalie valvulaire, arythmie	Espérance de vie de 40 à 50 ans suite à des complications cérébrales, rénales ou cardiovasculaires	1/117 000	α -galactosidase A

Légende : 5,10-MTHFR : 5,10-MéthylèneTétraHydroFolate Réductase

Cadre juridique et politiques de santé

Franco a publié en 2013 un état des lieux en matière d'environnement réglementaire entourant les médicaments orphelins [33]. L'auteur souligne l'importance d'établir une coopération internationale afin d'échanger sur les connaissances et les expériences de prise en charge des maladies orphelines pour éviter des duplications, des contradictions et maximiser l'utilisation de l'expertise disponible dans le domaine.

Bavisetty et coll. ont publié en 2013 une revue des opportunités et des enjeux relatifs au traitement de maladies rares en pédiatrie [34]. Les auteurs estiment pressant d'établir des politiques publiques entourant la prise en charge des maladies rares.

Kontoghiorghé et coll. ont commenté les enjeux économiques associés aux médicaments orphelins [35]. Il incombe de revoir nos politiques de financement afin d'assurer une couverture adéquate des patients atteints de maladies orphelines.

Valverde et coll. ont évoqué de nouvelles stratégies de financement de la recherche sur les maladies rares [36]. Les auteurs rappellent les risques inhérents à la recherche sur les maladies rares (p.ex. dispersion de patients limitant la taille des cohortes étudiées, plus de 90% des produits ne passe pas la preuve de concept ou la phase préclinique). Les auteurs proposent l'établissement de bourses de recherche pour les premières étapes de la recherche clinique. Par l'acceptation de cette bourse, les chercheurs ne seraient plus éligibles aux crédits d'impôt et s'engageraient à accepter également un plafonnement du prix des médicaments développés. Ce prix serait établi en fonction du temps et des coûts nécessaires au développement du produit et du marché estimé plutôt que selon les barèmes arbitraires actuellement en place.

Initiative européenne

Taruscio et coll. ont commenté les initiatives européennes mises en place pour encadrer le traitement de maladies orphelines [37]. Les auteurs notent qu'un médicament orphelin est un produit dont le développement et la commercialisation ne sont souvent pas économiquement viables. En effet, le manque de sujets rend difficile l'obtention de résultats concluants par rapport à l'efficacité et aux risques encourus par l'utilisation de ces médicaments, d'autant plus que ces produits ne peuvent être vendus qu'à une petite population. Par conséquent, les coûts exorbitants demandés pour ces traitements deviennent un lourd fardeau pour la société. Les auteurs notent que le prix demandé par les compagnies pharmaceutiques est également problématique. On cite le cas d'un médicament orphelin qui a vu son prix augmenter de 50 à 70 fois par rapport à ce qu'il en coûtait auparavant après qu'une compagnie ait obtenue l'exclusivité pour ce produit, alors qu'elle se basait sur les mêmes études que l'entreprise l'ayant initialement commercialisé sans avoir pu obtenir la désignation de médicament orphelin.

Les auteurs citent plusieurs recommandations émises par l'Union Européenne par rapport aux maladies rares, notamment :

- « l'établissement de stratégies pour améliorer la coordination entre les différentes mesures établies et la coopération entre les centres de recherche
- l'établissement d'une classification claire pour sensibiliser les diverses instances nationales aux maladies rares
- l'identification de centres d'expertise pour améliorer l'accès et la qualité des traitements pour les patients; le rassemblement des experts pour le partage des meilleures pratiques

- l'établissement d'un registre des projets de recherche et des ressources disponibles et l'identification des besoins et des priorités pour le financement de la recherche [traduction de l'auteur] »[37-38].

Plusieurs pays encouragent la recherche par les entreprises en offrant des crédits d'impôts et une exclusivité de plusieurs années suite à la commercialisation de leur produit. S'il est recommandé aux entreprises de demander un encadrement scientifique tout au long de l'établissement du protocole et de la recherche, il n'existe pas de lignes directrices claires pour aider à encadrer la recherche. Par contre, il faut évidemment accorder une plus grande importance aux résultats cliniquement significatifs que statistiquement significatifs. Les auteurs décrivent aussi des initiatives italiennes dont le projet Il Volo di Pegaso, concours d'art et de littérature annuel ayant pour objectif de sensibiliser la population aux maladies rares [37].

Nistico et coll. ont commenté la mise en place d'une procédure centralisée de gestion des médicaments orphelins en Europe [39]. Le « *Orphan Drug Regulation* » de l'European Medicines Agency a permis le déploiement de plusieurs stratégies pour promouvoir le développement des médicaments orphelins. Cette législation a permis d'offrir un brevet exclusif pour les 10 ans suivant l'approbation, l'accès direct à la procédure centralisée pour effectuer la soumission, un rabais sur les coûts associés avec la procédure de soumission, et une recherche financée par l'Union Européenne (UE). Cette législation a permis une augmentation du nombre de soumissions et d'approbations de médicaments orphelins.

Surveillance et pharmacovigilance

Kesselheim et coll. ont discuté des stratégies de pharmacovigilance post-commercialisation pour des médicaments utilisés dans le traitement de maladies rares [40]. Étant donné la faible prévalence de ces maladies, il est difficile de faire des études cliniques. De plus, les stratégies usuelles pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament suite à son approbation, soit des études randomisées contrôlées, des méta-analyses ou des rapports de déclarations d'effets indésirables, ne sont également pas applicables à cette population. Il est nécessaire de se pencher sur des approches méthodologiques alternatives, telles que des études d'histoire naturelle, des études épidémiologiques avec des registres de patients et des essais cliniques avec des modèles adaptables. Il existe un dilemme entre le fait de vouloir encourager le développement des médicaments pour les maladies rares (diminuer le temps d'étude avant la mise en marché) et le besoin de démontrer l'efficacité et la sécurité du

médicament avant l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) et l'utilisation par le patient.

Place des données probantes

Kanters et coll. ont revu les données probantes relatives à 11 médicaments orphelins disponibles sur le marché [41]. Il s'agit d'une revue systématique des preuves disponibles au sujet de l'efficacité clinique, de la relation coût-efficacité et des conséquences budgétaires des médicaments orphelins. La revue s'est déroulée aux Pays-Bas dans un temps où une loi permettait le remboursement des médicaments orphelins avec une entente auprès des centres de santé qui étaient obligés de recueillir des données sur l'efficacité et le lien coût-efficacité de ces médicaments. La revue systématique inclut des études au sujet des 11 médicaments orphelins inscrits sur le « *Dutch Policy rule on orphan drugs* ». Sur les 338 études qui ont satisfait les critères d'inclusion, 41% étaient des études de cas et 39% des études observationnelles. Toutefois, au moins une étude randomisée était disponible pour 60% des médicaments orphelins. Les auteurs notent que les études coût-efficacité et les analyses d'impact économiques sont rarement publiées. Les auteurs notent le recours à des études de qualité et de validité inférieure aux études randomisées contrôlées pour l'évaluation de plusieurs médicaments orphelins.

Dans un autre ordre d'idée, plusieurs auteurs proposent une réflexion entourant les essais cliniques comportant un nombre très limité de patients (n-of-1) [42-44]. Si la recherche clinique repose sur un consensus entourant les essais à large échelle, les maladies rares ne permettent pas de rencontrer les seuils de taille échantillonnale exigée dans la plupart des lignes directrices d'organismes d'évaluation et de remboursement. Il apparaît essentiel de réfléchir aux enjeux méthodologiques afin d'encadrer adéquatement l'utilisation des médicaments.

Compte tenu de ces enjeux, il apparaît pressant de se doter d'un cadre scientifiquement valide pour établir des modalités de d'évaluation et de remboursement des médicaments orphelins.

Avis de conformité : succès ou échec devant la Food and Drug Administration

Heemstra et coll. se sont penchés sur les demandes d'avis de conformité de médicaments orphelins ayant échoués auprès de la FDA [45]. Certains médicaments pour des maladies orphelines soumis à la FDA ne sont pas approuvés. Pour cibler les variables liées à un échec d'approbation, Heemstra et coll. ont obtenu 15 applications non approuvées par la FDA et 41 applications approuvées par la FDA. Une analyse univariée comparant ces

deux groupes d'applications a été effectuée pour déterminer les facteurs associés avec un échec d'approbation. Les auteurs ont démontré qu'une étude dont le résultat de l'issue primaire n'appuie pas l'efficacité du médicament, risque de ne pas être approuvée (OR= 25.67, IC 95% = 5.3-125.1). De plus, la probabilité d'échec d'approbation est plus grande pour les soumissions qui n'identifiaient pas la population cible comparée à celles qui l'ont identifiée (OR=20, IC 95%= 2.1-190.9). Les résultats ont démontré aussi que les entreprises de petite ou moyenne taille (OR=14.18, IC 95%= 2.7-73.9) et celles sans expérience au niveau du développement de médicaments orphelins (OR=3.71, IC 95%=1.1-13) ont une plus grande probabilité d'échec. Les auteurs n'ayant pas rencontré la FDA avant la soumission de leur soumission avaient une plus grande probabilité d'échec (OR= 8.33, IC 95%= 1.6-44.6) ainsi que les auteurs n'ayant pas suivi les recommandations méthodologiques de la FDA (OR=20.56, IC 95%=2.1-198.4). Finalement, les études dont la qualité et l'intégrité des données sont douteuses (données manquantes, erreurs au niveau de l'analyse statistique, ou autres problèmes) ont une plus grande probabilité d'échec d'approbation (OR=18, IC 95%=1.9-172.2). Ils démontent aussi qu'une nouvelle molécule a plus de chance d'échec d'approbation, comparée à une molécule ayant déjà été approuvée par la FDA (OR= 8.68, IC 95%=1.0-75.0). Cette étude démontre l'importance du choix de l'issue primaire et de la population cible, ainsi que l'importance d'une participation active au dialogue avec la FDA. De plus, les auteurs concluent que les compagnies engagées dans l'étude devraient concevoir les méthodes de leur étude clinique selon les lignes directrices de la FDA.

Repositionnement de médicaments existants

Sardana et coll. ont discuté du repositionnement de médicaments dans le cadre de maladies orphelines [46]. Des 6000 maladies orphelines identifiées jusqu'à maintenant, les auteurs ont noté que moins de 5% d'entre elles représentaient un intérêt pour les compagnies pharmaceutiques. Les auteurs évoquent l'importance d'envisager le « drug repositioning » ou « drug repurposing ». Il s'agit de tenter d'identifier un lien thérapeutique entre un médicament existant et une maladie orpheline. Bien que cette stratégie comporte de nombreuses limites, elle pourrait aider à répondre aux besoins de certaines clientèles.

Utilisation hors avis de conformité

Dans un rapport d'un comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie sur les produits pharmaceutiques d'ordonnance au Canada, on discute de l'emploi non conforme à l'étiquette ou « *off-label drug use* » [47]. On peut lire que « la prescription et l'emploi non conformes de

médicaments sont monnaie courante et sont souvent associés à de nouvelles utilisations novatrices de médicaments existants et approuvés. Or étant donné que les emplois non conformes concernent des indications, des posologies ou des sous-groupes de population à l'égard desquels Santé Canada n'a pas évalué de données issues des essais cliniques, leur innocuité et leur efficacité n'ont pas été établies. On peut faire valoir que les activités de suivi post-approbation de Santé Canada sont destinées à englober tous les usages de médicaments sur ordonnance, mais le comité réclame la mise en place de mesures additionnelles afin d'améliorer encore plus l'innocuité et l'efficacité des médicaments sur ordonnance pour tous les Canadiens, y compris les médicaments utilisés à des fins non conformes à l'étiquette » [47].

« Santé Canada considère que la prescription de médicaments à des fins non conformes à l'étiquette est une question qui relève de l'exercice de la médecine. Le comité craint toutefois que les médecins prescripteurs et leurs patients ignorent souvent que les médicaments sont utilisés de manière non conforme et, donc, que l'innocuité et l'efficacité de cette utilisation n'ont pas été convenablement évaluées. Le présent rapport contient un certain nombre de recommandations (n = 18) destinées à sensibiliser les intéressés à cet aspect et à améliorer la collecte et l'évaluation des données sur l'emploi non conforme de médicaments. La réalisation d'évaluations approfondies des emplois non conformes de médicaments, portant notamment sur les sous-groupes vulnérables de la population, permettra d'informer les fournisseurs de soins de santé et les gestionnaires de régimes d'assurance-médicaments sur les utilisations qui devraient être encouragées et celles qui ne devraient plus être recommandées » [47].

Médicaments et enfants

Enfin, le Conseil des académies canadiennes a mandaté un groupe d'experts afin de se pencher sur la problématique des médicaments chez les enfants [48]. On peut lire qu'en « raison d'inquiétudes quant à leur vulnérabilité, les enfants ont été négligés dans le passé en ce qui concerne la recherche-développement de médicaments, notamment les essais cliniques. Pourtant, les enfants ont besoin de médicaments et en prennent. Des données montrent que, chaque année, environ la moitié des enfants canadiens prennent au moins un médicament sur ordonnance. Bien souvent, cela se fait en dérogation aux directives de l'étiquette (c.-à-d. que la prescription n'est pas conforme à l'utilisation homologuée) ou sans information adéquate sur les effets du médicament pour la population pédiatrique, ce qui peut se traduire par des risques inutiles

d'effets nocifs chez les enfants qui ont besoin d'un médicament.»[48]

Ce comité a fait cinq constats importants :

- « Les enfants prennent des médicaments, dont un grand nombre n'ont pas fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité pour l'usage auquel ils sont destinés.
- Les enfants réagissent aux médicaments différemment des adultes; les médicaments doivent donc faire l'objet d'études chez les enfants et être formulés pour les enfants.
- Il est toujours possible d'étudier les médicaments sur des enfants, et cela est dans leur meilleur intérêt.
- Aux États-Unis et dans l'Union européenne, la recherche sur des médicaments pédiatriques est encouragée, obligatoire et surveillée selon des modalités qui constituent des leçons utiles pour le Canada.
- La recherche sur les médicaments pédiatriques constitue un atout du Canada, mais elle doit être renforcée et bénéficier d'une capacité et d'infrastructures durables pour réaliser son plein potentiel.»[48]

Si le rapport met en évidence l'urgence d'investir dans la recherche pédiatrique, la surveillance pédiatrique et des formulations pédiatriques, le cadre proposé ne cible pas spécifiquement les médicaments orphelins.

Médecine personnalisée

L'Institut de cardiologie de Montréal et le Cepmed rapportent une définition de l'Institute for Systems Biology [49] à propos de la médecine personnalisée (aussi appelée médecine P4).

« La médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles d'un patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités » [49-50]. La médecine personnalisée se décline selon quatre caractéristiques, elle doit être personnalisée, préventive, prédictive et participative. [50]

La recherche de nouveaux médicaments pour le traitement de maladies rares s'inscrit dans cette approche de médecine personnalisée, compte tenu du nombre limité de patients atteints.

Ainsi, la recherche clinique s'oriente notamment vers cette nouvelle approche, compte tenu du nombre limité de nouveaux médicaments susceptibles de traiter de grands nombres de patients (p.ex. diabète, hypertension). À preuve, différents groupes s'organisent afin de soutenir la recherche, le financement et le soutien à la médecine personnalisée [51-53].

Le concept de « longue traîne »

Le concept de longue traîne ou « *long tail* » réfère à un phénomène statistique qui décrit une lente pente à la différence de celle applicable à loi normale ou courbe de Gauss. Ce concept met en évidence l'émergence de marchés de niche pour un grand nombre de produits ciblant chacun un nombre limité de clients. Dit autrement, une somme de produits comportant une très faible demande peut représenter une part de marché très importante, lorsque prise dans sa globalité. Si ce concept se vérifie dans la vente de produits sur des réseaux tels Amazon ou Netflix, il apparaît plausible de penser que ce concept puisse aussi s'appliquer aux maladies rares (et éventuellement aux médicaments orphelins s'il en existe un nombre suffisant grand pour saturer l'aire sous la courbe de la longue traîne).



Fig 1 Longue traîne

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Longue_tra%C3%AEne

Le juste prix

Selon Bloomberg, il en coûte désormais 2,56 milliards pour développer un nouveau médicament [54]. Cette hausse présumée des coûts de développement de nouveaux médicaments est attribuable à de nombreux facteurs et demeure controversée. De même, il apparaît utile de mentionner qu'une majorité de médicaments orphelins sont vendus à un prix similaire de 1000\$/jour, peu importe les coûts réels de développement et le prix de revient associé à la fabrication et la mise en marché.

À l'heure actuelle, les médicaments orphelins sont très coûteux, mais ils ne représentent qu'une part infime de l'ensemble des dépenses en médicaments. Si un nombre croissant de médicaments orphelins vient à être commercialisé, le concept de

longue traîne évoqué précédemment fait en sorte que ces médicaments orphelins pourraient accaparer à long terme une part croissante et significative des dépenses de santé. Si les états et les tiers-payeurs veulent assurer une utilisation optimale des deniers publics, en tenant compte d'une répartition équitable des fonds mais d'un rapport avantage-coût défendable, il est pressant de réfléchir aux règles entourant l'établissement des prix de médicaments orphelins.

Ce que nous savons

- Les médicaments orphelins font l'objet d'une attention soutenue de la presse scientifique compte tenu des enjeux éthiques, scientifiques et économiques
- Plusieurs auteurs suggèrent la nécessité d'établir un cadre distinct d'évaluation et de suivi des médicaments orphelins bien qu'aucun modèle n'ait encore fait ses preuves
- Les prix de vente des médicaments orphelins proposés par l'industrie pharmaceutique dépassent la capacité de payer des patients, des assureurs et des états
- Les initiatives européennes et américaines en matière de gestion de médicaments orphelins méritent notre attention
- Il existe un vide scientifique relatif en matière de recherche pédiatrique, ce qui s'ajoute à la problématique des médicaments orphelins
- Compte tenu de l'importance des preuves en santé, il apparaît pressant de se doter d'un cadre scientifiquement valide pour établir des modalités de d'évaluation et de remboursement des médicaments orphelins
- Il existe un vide juridique relatif en matière d'utilisation non conforme à l'étiquette (c.-à-d. bien que le médecin et le pharmacien soit autorisés à utiliser des médicaments hors avis de conformité, cette pratique répandue en pédiatrie paraît inacceptable et non optimale dans le futur)
- La médecine personnalisée est en émergence et s'applique notamment aux maladies rares
- Le concept de longue traîne peut éventuellement s'appliquer aux marchés de niche des nouveaux médicaments orphelins et encourager l'investissement en recherche sur ces maladies
- Une réflexion s'impose sur l'établissement d'un juste prix pour les médicaments orphelins

Ce que nous ignorons

- Si les résultats cliniques obtenus sur le terrain sont à la hauteur des études cliniques menées après une réévaluation systématique des données disponibles
- Si les preuves initiales proposées dans le nombre limité d'études menées pour les médicaments orphelins se vérifient à moyen/long terme

Ce que nous devons faire

- Continuer de surveiller l'évolution de la littérature scientifique
- Poursuivre le dialogue avec les intervenants européens et américains

- Encadrer l'utilisation des médicaments orphelins et se doter d'outils permettant d'évaluer prospectivement les résultats cliniques obtenus
- Créer un centre d'excellence québécois en interaction avec ses équivalents des autres principales provinces canadiennes

Cadre juridique international

Dans une proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins présentée en 2012, on a fait le point sur le contexte international entourant les médicaments orphelins. On y apprend que la « plupart des pays développés disposent de cadres de réglementation qui favorisent l'accès aux essais cliniques et aux médicaments pour les maladies rares. Ces cadres tiennent spécialement compte du manque de données probantes sur les médicaments orphelins destinés au traitement d'un nombre infime de patients vulnérables »[1].

Ces cadres de réglementation comportent généralement les caractéristiques suivantes :

- « Désignation de médicament orphelin (y compris un processus de demande commun)
- Avis scientifique et avis concernant l'élaboration de protocoles cliniques
- Échange d'information facilité pour favoriser la transparence
- Obligations en matière de surveillance après la mise en marché
- Mesures incitatives pour le développement de médicaments, y compris l'exclusivité commerciale, une réduction des prix à payer et un examen prioritaire des demandes » [1]

On peut aussi lire dans cette proposition que « dans le cas des médicaments orphelins, ces caractéristiques communes ont permis aux États-Unis et à l'Union européenne de collaborer et d'utiliser un processus de demande commun pour la désignation tout en conservant des processus d'approbation distincts. L'harmonisation des processus à l'échelon international a permis aux organismes de réglementation étrangers de maximiser l'utilisation de ressources limitées et de coordonner les efforts de réglementation dans d'autres secteurs, notamment en ce qui a trait à l'échange de renseignements servant à l'évaluation avant la mise en marché et à la surveillance du respect des obligations après la mise en marché (p. ex. la pharmacovigilance)» [1].

On peut aussi lire de cette proposition que « la conception de la réglementation sur les médicaments orphelins devrait permettre à Santé Canada d'harmoniser ses activités avec celles des États-Unis et de l'Union européenne et de participer à des activités bien

établies de ces administrations, dont la désignation, la fourniture d'avis scientifiques ou concernant les protocoles, ainsi que l'échange de renseignements avant et après la mise en marché. La mise en commun des ressources sera essentielle à l'efficacité opérationnelle et à l'excellence scientifique. Dans l'une des 90 recommandations qui figurent dans son rapport, la Commission sur la réduction de la paperasse souligne que le manque d'harmonisation à l'échelon international des activités relatives aux médicaments orphelins nuit à la mise au point de ces médicaments au Canada » [1].

On peut lire dans la proposition que « malgré l'absence d'un cadre canadien de réglementation des médicaments orphelins, les Canadiens ont pu se procurer de tels médicaments grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada, à des essais cliniques ou à des nouveaux médicaments (drogues nouvelles) à l'égard desquels un avis de conformité a été délivré en application du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Même si, par le passé, il était possible de procéder de la sorte, ces façons de faire comportent des limites, notamment en ce qui concerne l'accès aux médicaments orphelins ainsi que la collecte et l'échange d'information puisqu'elles n'étaient pas conçues pour adresser les défis propres aux maladies rares » [1].

En ce qui concerne le contexte international, il incombe de rappeler quelques organismes internationaux et nationaux qui soutiennent les professionnels de la santé et les patients aux prises avec des maladies rares. Retenons notamment :

- Orphanet - portail international multilingue [55]
- European Organization for rare diseases (EURORDIS) – Europe [56]
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Royaume-Uni [57]
- Life Saving Drugs Program – Australie [58]
- National Organisation of Rare Diseases (NORD) – États-Unis [59]
- Canadian Organisation of Rare Disorders (CORD) - Canada (pendant canadien de NORD) [60]
- Orphanet-Québec – Québec [61]
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) – Québec [62]

Cadre juridique canadien

Dans un communiqué de presse publié en octobre 2012, on annonçait que Santé Canada est à élaborer « un cadre moderne pour la désignation, l'homologation et le suivi des médicaments orphelins qui offrira aux Canadiens vivant avec une maladie rare

de réels avantages et qui stimulera la recherche et l'innovation au Canada » [63].

Dans la proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins présentée en 2012, on précisait que le nouveau cadre doit fournir « un mécanisme de réglementation conforme à ce qui existe déjà à l'échelle internationale qui définirait de façon transparente ce qu'est un médicament orphelin et qui permettrait de gérer les avantages, les préjudices et les incertitudes en considérant la nature, l'usage prévu et l'exposition des médicaments orphelins tout au long du cycle de vie. L'approche axée sur le cycle de vie fournirait la surveillance réglementaire adéquate depuis la désignation et le plan d'essais cliniques jusqu'à l'autorisation et à la surveillance effectuée après l'approbation. Elle donnerait une meilleure occasion d'obtenir l'avis d'experts et de connaître l'opinion du patient quant à la gravité de la maladie afin d'élargir le contexte dans lequel sont prises les décisions réglementaires. Pour ce faire, il faudra prévoir un plus grand nombre d'outils pour recueillir et examiner les nouveaux renseignements, y compris la possibilité d'intervenir au moyen de la modification des étiquettes, de la réévaluation, de la cessation de vente, ou de la suspension ou l'annulation d'une autorisation. Cette approche intégrée s'éloignera des modes statiques et ponctuels de réglementation actuels prévus à la partie C du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour se diriger vers un ensemble équilibré, dynamique et fluide d'interventions qui répondront davantage aux besoins du patient tout en continuant d'accorder une grande importance à la sécurité. Cet aspect est important pour les petites populations vulnérables pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant » [1].

En parcourant la proposition de cadre de référence aux médicaments orphelins, nous retenons les idées clés et les changements envisagés suivants [1] :

- Création d'un nouveau titre de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*
- Adoption d'une définition de médicament orphelin (c.-à-d. drogue destinée au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie ou affection mettant la vie en danger, d'une maladie ou affection très invalidante ou d'une maladie ou affection grave et chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille au Canada; la drogue n'est pas autorisée actuellement par le ministre ou, si elle est autorisée, fournit au patient un avantage potentiellement substantiel par rapport au traitement existant).

- Mise en place d'un processus de demande de désignation de médicament orphelin OU d'un processus de demande de désignation de médicament orphelin sur la base d'une désignation accordée par un pays reconnu
- Prise en compte de l'avis d'experts et de patients
- Modifications mineures au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne les essais cliniques
- Demande de compilation de renseignements sur un médicament orphelin en sus du plan autorisé de mise en marché
- Processus de réévaluation du médicament orphelin.

Enfin, dans un communiqué de presse de la Ministre fédérale de la santé publié en août 2014, on note le lancement d'un projet pilote du gouvernement du Canada « visant à recueillir les commentaires des patients canadiens atteints de maladies rares pour mieux éclairer les examens futurs des médicaments orphelins » [64]. Ce projet fait notamment écho au cadre proposé en octobre 2012 pour les médicaments orphelins pour stimuler l'innovation et la recherche sur les nouveaux traitements pour les maladies rares et aussi pour encourager la participation des patients. On peut lire que « le projet pilote permettra de simuler la façon dont les commentaires des patients seront recueillis et incorporés dans le processus d'examen des présentations de médicaments lorsque le cadre pour les médicaments orphelins sera en vigueur. Les fabricants de médicaments Hoffmann-La Roche limitée et Hyperion Therapeutics, inc. ont accepté de participer au projet pilote avec deux de leurs présentations de médicaments. L'examen d'obinutuzumab, le médicament de Hoffmann-La Roche pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), sera utilisé pour le projet pilote. L'examen de la présentation d'Hyperion Therapeutics, inc. portera sur Ravicti® (phénylbutyrate de glycérol sous forme orale liquide), qui est utilisé pour le traitement des troubles du cycle de l'urée. La participation de Hoffmann-La Roche et d'Hyperion servira de modèle de la façon dont les commentaires des patients pourraient éclairer la prise des décisions concernant les approbations de médicaments » [64].

« Les patients se verront demander de commenter ce qui suit :

- les répercussions de la maladie rare sur leur aptitude à gérer leur vie quotidienne;
- les traitements qui sont disponibles à l'heure actuelle (s'il y a lieu);
- les avantages thérapeutiques qui sont les plus importants pour eux;

- leur tolérance au risque à l'égard des nouveaux traitements » [64].

On note aussi que « Santé Canada demandera aux groupes de défense des droits des patients, y compris au Canadian Organization for Rare Disorders, de l'aider à faire participer au projet certains patients canadiens touchés par la LLC ou par les troubles du cycle de l'urée. Les commentaires des patients fournis au cours du projet pilote aideront Santé Canada à évaluer et à préciser son approche à la collecte des commentaires des patients. Ceci permettra de faire en sorte qu'il soit tenu compte du point de vue des patients dans la prise des décisions concernant l'approbation des médicaments orphelins à l'avenir » [64].

Cadre juridique québécois

En août 2011, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié un rapport sur la prise en charge des maladies rares [65].

On rappelle dans ce document qu'au Canada « les maladies rares n'ont pas de statut particulier. Et, contrairement à la presque totalité des pays de l'OCDE [Organisation de Coopération et de Développement Économiques] (États-Unis, Europe, Australie, etc.), Santé Canada a conclu en 1996 qu'une politique spécifique sur les médicaments orphelins n'était pas nécessaire au Canada, puisque « les Canadiens ont accès aux médicaments essentiels utilisés dans le traitement de maladies rares dans le cadre de programmes comme le Programme de distribution des médicaments d'urgence » [65].

On mentionne que le rapport propose « la revue des différentes définitions des maladies rares, examine la marche à suivre pour se doter d'un plan national et décrit les différents plans adoptés ou les mesures prises par différents États concernant la prise en charge des maladies rares, y compris les actions de certaines provinces canadiennes. Le rapport ne dresse pas un état de la situation au Québec en matière de prise en charge des maladies rares, ni ne propose des actions à mettre en place selon l'expérience observée ailleurs. Il vise essentiellement à fournir les éléments de base à considérer dans le déploiement d'une stratégie québécoise par le ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec les parties prenantes concernées » [65].

Le rapport met en évidence un certain nombre de faits saillants, dont les éléments qui suivent :

- **Bilan des ressources existantes et analyse des besoins.**
« Il ressort donc des recommandations d'EUROPLAN

[European Project for Rare Disease National Plans Development] et des expériences européennes que la première étape d'élaboration d'un plan national est de faire un bilan des ressources existantes et une analyse des besoins. Il faut ensuite choisir une instance responsable de l'élaboration de ce plan et de sa gouvernance. Cette instance doit s'adjoindre un large éventail d'experts et de représentants des groupes intéressés par la problématique des maladies rares, notamment des associations de patients, l'industrie pharmaceutique et des institutions qui ont déjà un rôle dans l'action en matière de maladies rares. Comme le travail est colossal, il est utile de répartir le travail entre différents sous-comités, comme l'ont fait les États européens cités dans ce chapitre » [65].

- **Formation des professionnels de 1^{ère} ligne pour dépistage et diagnostic.** « La formation des professionnels de première ligne afin qu'ils orientent plus rapidement le patient lorsque celui-ci présente des symptômes qui pourraient être annonciateurs d'une maladie rare; l'analyse des preuves scientifiques, du rapport coût/efficacité et des considérations éthiques avant de faire le choix d'un programme de dépistage; et le soutien à la recherche, au développement et à la validation de nouvelles techniques et de nouveaux tests diagnostiques sont des avenues intéressantes relativement à un axe « Dépistage et diagnostics ». La création de liens avec des centres d'expertise étrangers est également encouragée afin d'élargir l'accès à l'expertise concernant certaines maladies » [65].
- **Épidémiologie et registre national.** On insiste sur « l'importance d'inclure un axe « Épidémiologie » dans un plan national de prise en charge des maladies rares. Tous concluent à la nécessité de se doter d'un registre national ou d'une banque de données sur les maladies rares. Il semble donc inévitable que la création d'un tel registre fasse partie de tout plan de prise en charge des maladies rares. De plus, il est fortement recommandé d'adopter, lors de l'élaboration d'un registre, une classification qui pourra s'harmoniser avec la classification internationale à venir » [65].
- **Centres d'excellence.** « EUROPLAN et presque tous les États concernés recommandent la création de centres d'excellence ou de centres de référence (le nom diffère d'un pays à l'autre, mais l'idée est la même) (...) On souligne également l'importance de se doter de guides de pratique clinique » [65].
- **Financement.** « Les sources d'inspiration sont nombreuses en matière de développement et de remboursement des médicaments orphelins puisque pratiquement tous les pays de l'OCDE se sont dotés de politiques, de programmes ou de lois sur les médicaments orphelins, sous la forme de

désignations, d'exclusivités commerciales, de subventions pour la recherche, d'accès aux médicaments avant l'autorisation de mise en marché (AMM) ou hors AMM, de crédits d'impôt, d'exonérations de certains frais, etc » [65].

- **Formation continue.** « Afin de bien réaliser les objectifs visés par chacun des axes d'un plan national en matière de maladies rares, les professionnels de la santé doivent avoir reçu une formation adéquate » [65].
- **Centralisation de l'information.** « Il se dégage des expériences européennes la nécessité de centraliser l'information. Une des problématiques vécues est la multitude d'informations disponibles, notamment sur Internet, et leur fiabilité variable » [65].

On conclut en disant que « le Québec a la chance de pouvoir bénéficier de plusieurs expériences européennes, tant en ce qui concerne l'élaboration d'un plan qu'en ce qui a trait à sa mise en œuvre. Il peut également envisager le partage d'expertises, qu'il s'agisse de l'information sur les maladies, des guides de pratique clinique ou de l'utilisation de médicaments ou d'autres produits, grâce à un partenariat avec Orphanet (concrétisation récente du projet) ou à d'autres collaborations, notamment avec les associations de professionnels et de patients concernées » [65].

Le rapport présente des initiatives pancanadiennes en Alberta et en Ontario, mais aucune mention n'est faite de ce qui se fait au Québec jusqu'à maintenant. Ceci nous paraît étonnant compte tenu des initiatives structurées et reconnues. En outre, le CHU Sainte-Justine a déposé à l'Agence de santé et au MSSS en 2007 une prise de position afin d'encadrer la prise en charge des MMHR à l'échelle québécoise. Cette prise de position originale, rédigée avec une quinzaine d'années de recul dans la prise en charge de MMHR dans un CHU québécois a été déposée aux autorités régionale et nationale en novembre 2007 [66]. Le document déposé comportait notamment un cadre de définitions, une mise en contexte, un état des lieux détaillé de la problématique et des pistes de solution applicables au Québec. Ce rapport proposait notamment de profiter de l'expertise du Programme de gestion thérapeutique des médicaments des cinq CHU du Québec pour l'évaluation scientifique des médicaments orphelins, de créer un comité provincial/national clinique de suivi des patients incluant la mise en place d'un registre, d'établir une entente entre le MSSS et les CHU afin de baliser et financer l'ajout de nouveaux médicaments utilisés dans le traitement des MMHR, d'établir un fonds en fiducie pour la gestion des médicaments orphelins utilisés afin d'assurer une gestion optimale de la ressource. Un organigramme et un processus étaient proposés. L'ensemble de ces recommandations était en phase avec les tendances internationales. Sept ans plus tard, ces

recommandations demeurent pertinentes et en phase avec la littérature contemporaine. Fait étonnant, aucune mention n'est faite de cet effort de concertation et du rapport d'un établissement universitaire québécois dans le bilan de l'INESSS.

En outre, notons qu'un membre du CHU Sainte-Justine a aussi siégé sur un Comité de travail sur les maladies métaboliques héréditaires rares mandaté par le Conseil du médicament de 2008 à 2009. Ce comité avait été mis en place, en réponse à une orientation ministérielle de la politique du médicament publiée en 2007. L'orientation #8 avait pour objectif de « demander au Conseil du médicament de mettre au point un cadre d'évaluation des médicaments commercialisés et utilisés dans le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares qui tiendrait compte des particularités de ces maladies et de ces patients dans une optique de financement par l'intermédiaire du RGAM [Régime général d'assurance médicaments] ou des établissements de santé et de services sociaux » [66].

Fait à noter, le rapport final de ce comité sur les maladies métaboliques héréditaires rares n'a jamais été rendu public.

Position du Regroupement québécois des maladies orphelines

Dans une prise de position du RQMO pour un meilleur accès aux traitements pour les maladies rares, on peut lire que « les Québécois et Québécoises atteints de maladies rares sont désavantagés de plusieurs façons. » [67]

- « Il y a très peu de médicaments ou de traitements spécifiques pour leurs maladies;
- Lorsqu'il en existe, beaucoup ne sont pas disponibles au Canada.
- Lorsque certains sont approuvés par Santé Canada, un bon nombre ne sont pas remboursés par notre Régime général d'assurance médicament (RGAM) au Québec ou ne sont pas inclus dans la liste des médicaments d'hôpitaux soit à cause de la façon inadéquate de les évaluer soit à cause du prix » [67].

Le RQMO soutient qu'il y a « une iniquité entre les personnes atteintes de maladies rares et les personnes atteintes de maladies communes dans notre système de santé ainsi qu'entre les individus atteints de maladies rares différentes ou des mêmes maladies rares » [67].

En ce qui concerne l'accès aux traitements, le RQMO note que « certains Québécois et Québécoises atteints de maladies rares réussissent néanmoins à avoir accès à leurs traitements :

- au Québec, il y a le programme de « patients d'exception » par lequel le médecin traitant peut demander l'autorisation à la Régie de l'assurance-maladie (RAMQ) de traiter son patient avec un médicament non inscrit sur la liste. Cela est donc du cas par cas. Qu'arrive-t-il aux patients pour lesquels le médecin ne fait pas la demande ou pour lesquels la demande est refusée?
- des patients dans certains hôpitaux ou dans certaines régions géographiques obtiennent leur traitement et d'autres pas, car la décision de le payer peut être prise par l'hôpital ou l'Agence de santé et de services sociaux. L'accès peut donc dépendre du code postal.
- certains groupes de patients atteints d'une maladie rare ont accès à leur médicament par différents mécanismes ou structures même s'il n'a pas été évalué par le Conseil du médicament/INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) ou si l'évaluation a été négative : par exemple, le Programme national de traitement de la maladie de Gaucher, l'Initiative canadienne de la maladie de Fabry avec son centre de traitement à l'Hôpital Sacré-Cœur, le centre de traitement de la tyrosinémie, etc.
- certains patients ont accès à leur médicament grâce à leur assurance-médicament privée même si le médicament n'est pas sur la liste des médicaments remboursés par le régime public » [67].

Les auteurs de la prise de position notent les faits suivants :

« Il n'y a qu'environ 250 médicaments orphelins pour 400 maladies différentes sur un total de 7 000 maladies rares :

- seulement un peu plus de la moitié de ces 250 médicaments orphelins a été approuvé par Santé Canada (~126), alors qu'ils sont autorisés pour le marché ailleurs dans le monde; généralement parce que la compagnie pharmaceutique n'a pas fait la demande d'autorisation au Canada (soit parce qu'elle trouve que le marché canadien est trop petit, que les démarches administratives sont complexes, etc.)
- au Québec, seulement un peu plus de la moitié de ces derniers (~75) ont été évalués pour remboursement par le régime d'assurance médicament public;
- des 54 médicaments approuvés pour remboursement au Québec, deux tiers le sont avec des critères d'exception (par exemple, seulement pour une certaine maladie ou pour une sous-population de patients) » [67].

« La méthodologie actuelle ne répond ni aux particularités des maladies rares ni aux problèmes liés à la tenue d'essais cliniques

- deux tiers des médicaments évalués par l'INESSS ont été refusés sur la base de leur valeur thérapeutique limitée;
- en 2007, dans la Politique du médicament du Québec, une recommandation était inscrite à l'effet qu'il fallait mettre au point un cadre d'évaluation « qui tiendrait compte des particularités de ces maladies et de ces patients dans une optique de financement par l'intermédiaire du RGAM ou des établissements de santé et de services sociaux. » [68]
- les Québécois et Québécoises atteints de maladies rares attendent toujours ce cadre d'évaluation spécifique, alors que d'autres provinces nous ont devancés (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique et Nouveau Brunswick).
- La preuve de l'ineptie du cadre d'évaluation actuel a été faite l'an passé lorsque le comité scientifique de l'INESSS a affirmé dans son rapport sur un médicament orphelin que les caractéristiques inhérentes à la maladie rare étaient un obstacle à l'évaluation de sa valeur thérapeutique, mais il a néanmoins fait la recommandation au ministre de la Santé de refuser le remboursement » [67].

« Malgré les incitatifs financiers offerts par des politiques du médicament orphelin aux compagnies pharmaceutiques, le prix des médicaments orphelins demeure généralement élevé :

- étant donné le faible nombre de personnes atteintes d'une maladie rare, on estime que les coûts des médicaments orphelins disponibles à ce jour au Canada représenteraient moins de 1 % du budget total des médicaments remboursés;
- le Québec ne participe pas aux négociations des prix des médicaments avec les compagnies comme le font les autres provinces et il est la seule province qui exige la publication des prix négociés. Par conséquent, le Québec paie plus cher ses médicaments que les autres provinces » [66].

Enfin, notons que le RQMO affirme travailler « avec différents intervenants pour améliorer l'accès aux médicaments orphelins pour les personnes atteintes de maladies rares au Québec (patients, associations de patients, médecins et autres professionnels de la santé, compagnies pharmaceutiques, etc.). Le RQMO compte sur l'appui de donateurs privés, publics et corporatifs, incluant des subventions éducatives sans restriction de la part de compagnies pharmaceutiques, ce qui a permis le développement de ce site Web » [66].

Ce que nous savons

- Plusieurs pays se sont dotés d'un cadre entourant l'évaluation et l'utilisation de médicaments orphelins, notamment les États-Unis, l'Australie, le Japon, l'Union

européenne, mais pas encore le Canada.

- L'INESSS a réalisé une revue de littérature sur la prise en charge des maladies rares dans le monde ainsi qu'au Canada à l'exception de ce qui se fait au Québec depuis trois décennies; malheureusement, le rapport ne décrit pas le contexte québécois, ses initiatives, la prise de position du CHU Sainte-Justine et le fruit des travaux du comité de travail du Conseil du médicament sur la prise en charge des maladies rares au Québec
- Santé Canada a fait une proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins en 2012
- Le RQMO a publié en 2013 sa position relative à l'accès aux traitements pour les maladies rares
- Santé Canada a lancé un projet pilote visant à recueillir les commentaires des patients canadiens atteints de maladies rares en 2014

Ce que nous ignorons

- L'état de situation complet de la prise en charge de maladies rares au Québec

Ce que nous devons faire

- Décrire un état de situation de la prise en charge des maladies rares au Québec
- A la lumière de la littérature et des expériences à l'échelle internationale, concerter les intervenants impliqués dans la prise en charge des maladies rares afin de discuter d'un modèle cohérent de prise en charge au Québec

Description de la problématique

Le CHU Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant de 500 lits. Dans le cadre de sa mission universitaire, le centre offre l'ensemble des programmes universitaires de formation et de soins aux mères et enfants. Parmi les clientèles traitées, on note les enfants atteints de maladies métaboliques héréditaires rares. Afin de bien situer la problématique de gestion des médicaments orphelins, nous reprenons ci-après les concepts de maladies rares et de maladies métaboliques héréditaires rares (MMHR), de médicaments rares ou orphelins, une brève revue documentaire incluant le cadre juridique international, canadien et québécois, la position du Regroupement québécois des maladies orphelines, les modalités de fonctionnement applicables au CHU Sainte-Justine, incluant les programmes nationaux de maladie de Gaucher et de tyrosinémie et la synthèse des enjeux de la problématique actuelle. En réponse à ces faits, nous proposons des pistes de réflexions et de solutions.

Programme national de traitement de la maladie de Gaucher au CHU Sainte-Justine

Delisle et coll. ont publié en janvier 2014 un bilan du programme national de traitement de la maladie de Gaucher au Québec [69], afin d'assurer une plus large diffusion de cette initiative soulignée à l'échelle internationale.

« La maladie de Gaucher est une MMHR causée par une déficience de l'enzyme glucocérébrosidase. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des glucocérébrosides cellulaires en glucose et encéramide. Les patients atteints accumulent des glucocérébrosides dans les lysosomes des macrophages, favorisant la formation de « cellules de Gaucher ». Une accumulation de ce type de cellules dans le foie, la rate ou la moelle osseuse conduit à des anomalies fonctionnelles de ces organes. On observe souvent une splénomégalie et une hépatomégalie. L'atteinte hématologique se manifeste principalement par une thrombocytopenie et une anémie. Les manifestations osseuses sont aussi fréquentes chez ces patients : nécrose avasculaire, fractures pathologiques, infarctus osseux, ostéopénie et douleurs osseuses. Selon certaines estimations, 1 % des patients manifesteront des symptômes pulmonaires. Dans la maladie de Gaucher, plusieurs mutations engendrent une déficience en glucocérébrosidase. Le phénotype de ces mutations varie beaucoup selon les personnes atteintes. La maladie de Gaucher est actuellement classée selon trois types : type 1 (94 % des cas), type 2 (1 % des cas) et type 3 (5 % des cas). » [69]

Mis en place en 1996, le programme national de traitement de la maladie de Gaucher était une première au Québec en matière de pharmacothérapie, ce programme offrant un premier exemple de cadre structuré interdisciplinaire de gestion d'une MMHR. Notons que ce programme a été inspiré par le programme national de remplacement des facteurs de coagulation, aussi créé et géré par le Dr Georges-Étienne Rivard (CHU Sainte-Justine) depuis les années quatre-vingt-dix. Sous l'initiative du Dr Georges-Étienne Rivard, le programme a notamment permis de suivre jusqu'à maintenant une soixantaine de patients et d'offrir à près de la moitié d'entre eux le traitement par enzyme de remplacement compte tenu de leur état clinique, des balises de la règle d'utilisation de l'imiglucérase adoptée localement par le comité de pharmacologie de l'établissement et de l'expertise clinique de l'équipe traitante. Ce programme national, reconnu par le MSSS et l'Agence régionale, et sous-comité du comité de pharmacologie du CHUSJ, repose notamment sur une codirection médicale-pharmaceutique, un comité clinique chargé de la revue périodique des patients et d'une équipe clinique dédiée au suivi de la clientèle incluant le maintien à domicile. En dépit du caractère

national du programme, certains patients sont traités au sein d'autres établissements que le CHU Sainte-Justine (p.ex. les adultes) et d'autres reçoivent l'enzyme de remplacement à domicile. Toutefois, les patients sont tenus de respecter le protocole établi et l'équipe du CHU Sainte-Justine assure un suivi étroit de l'ensemble de la cohorte incluant le bon usage des médicaments.

En 2013, le MSSS a choisi de transférer définitivement au CHU Sainte-Justine la base budgétaire allouée jusqu'à maintenant au programme national. Compte tenu de l'évolution de la cohorte active de patients (p.ex. prise de poids chez les enfants, décision de traiter des patients atteints actuellement non traités) et du coût de la pharmacothérapie, il est certain que la base budgétaire actuelle sera insuffisante pour assurer la pérennité du programme à moyen terme.

Programme national de traitement de la tyrosinémie hépatorénale au CHU Sainte-Justine

Dans la foulée du programme national de traitement de la maladie de Gaucher, un programme similaire a été établi pour le traitement de la tyrosinémie hépatorénale, aussi à titre de sous-comité du comité de pharmacologie du CHU Sainte-Justine. Mitchell et coll. ont publié en mars 2014 un bilan du programme national de traitement de la tyrosinémie hépatorénale de type 1 à la demande du comité de pharmacologie du CHU Sainte-Justine [70].

On peut lire dans le rapport que la « tyrosinémie de type I est une condition héréditaire rare et sévère. Il s'agit d'un désordre de la dégradation de la tyrosine causée par la déficience de l'enzyme fumarylacétoacétase hydrolase (FAH). Cette enzyme est responsable de l'hydrolyse du fumarylacétoacétate en fumarate et en acétoacétate. Son déficit entraîne l'accumulation de fumarylacétoacétate, un agent oxydatif toxique, dans les hépatocytes et dans les cellules rénales tubulaires proximales. Le fumarylacétoacétate est un des précurseurs de la succinylacétone, qui s'accumule alors dans le sang et l'urine, et qui est un puissant inhibiteur de l'enzyme déhydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALA), un métabolite neurotoxique. Ainsi, les symptômes associés à la tyrosinémie sont d'ordres hépatiques, rénaux, osseux et neurologiques. La présentation clinique de la tyrosinémie de type I est très variée. On distingue une présentation aiguë qui survient dès les premières semaines de vie et une présentation chronique moins sévère dont les symptômes apparaissent plus tard dans l'enfance ou au début de l'adolescence. Les nourrissons atteints de la forme aiguë présentent une insuffisance hépatique. L'atteinte hépatique

entraîne des troubles de la coagulation. Il est parfois déjà possible de déceler des troubles osseux ou un rachitisme secondaire à une dysfonction des tubules rénaux avec hypophosphatémie. L'atteinte rénale peut mener à un syndrome de Fanconi complet et ultimement, à une insuffisance rénale. Les crises neurologiques, qui ressemblent à des crises porphyriques, se manifestent par des symptômes gastro-intestinaux, des douleurs importantes, souvent aux jambes, et parfois par une paralysie. Cette paralysie peut entraîner une insuffisance respiratoire et le recours à la ventilation mécanique prolongée est alors le seul moyen de maintenir les enfants en vie. Une enquête internationale a rapporté un taux de décès de 10 % associé à ces crises. La forme chronique de tyrosinémie, où les enfants ne présentent pas de crise hépatique aiguë, touche les mêmes organes. Son évolution lente et sournoise fait en sorte que la maladie est parfois détectée tardivement, au stade de la cirrhose ou du carcinome hépatocellulaire, qui font partie des complications majeures de la tyrosinémie de type I. Ces enfants peuvent aussi présenter les crises neurologiques. Soulignons que la forme chronique est causée par les mêmes mutations du gène FAH en cause dans la forme aiguë » [70].

« Il existe trois autres types de tyrosinémie (type II, type III, tyrosinémie transitoire). Ces maladies sont différentes. Elles sont dues à des mutations dans d'autres gènes que le FAH et elles sont facilement distinguées de la tyrosinémie du type I. La tyrosinémie du type I est la forme la plus sévère des maladies métaboliques héréditaires associées à une hypertyrosinémie » [70].

« Avant la découverte de la nitisinone, la thérapie médicale de la tyrosinémie se limitait à la diète restreinte en tyrosine et en phénylalanine. Cette diète est essentielle pour tous les patients tyrosinémiques, traités ou non par la nitisinone. La diète seule exerçait un effet salutaire, mais le pronostic demeurait sombre avec le traitement par diète seule. La cirrhose, l'hépatocarcinome et la tubulopathie rénale avec rachitisme étaient fréquentes. Plusieurs patients étaient victimes de crises hépatiques et neurologiques aiguës en dépit d'une adhérence adéquate au régime. Le traitement chirurgical de la tyrosinémie du type I est la transplantation hépatique. La greffe hépatique est une option dans la tyrosinémie parce que le foie greffé est protégé de la tyrosinémie. La greffe a tout de même son lot de complications chroniques, l'obligation d'un traitement immunosuppresseur à vie, un risque de non-fonction nécessitant une deuxième greffe en urgence et un risque de décès dans la période périopératoire » [70].

« En ce qui concerne la pharmacothérapie, la nitisinone est le traitement de choix. La nitisinone agit au début de la voie de dégradation de la tyrosine et permet d'éviter la formation des métabolites toxiques. La nitisinone inhibe l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase. Normalement, cette enzyme dégrade la 4-hydroxyphénylpyruvate en homogentisate. L'arrêt de la dégradation de la tyrosine à ce point entraîne une diminution des concentrations des composés toxiques, notamment la succinylacétone. Les effets secondaires de la nitisinone sont rares. Des cas transitoires de thrombocytopénie et neutropénie ont été rapportés ainsi que le développement de symptômes oculaires tels que photophobie et sensation de brûlure. Cette complication semble limitée aux patients non-adhérents à leur prescription diététique et elle disparaît rapidement lorsque le patient adhère strictement à sa diète » [70].

On peut aussi lire dans le rapport que « le programme national de tyrosinémie de type 1 au Québec a été mis en place en 1994. Tout a commencé par l'initiative d'un pédiatre de Chicoutimi, le Dr Jean Larochelle et d'un médecin généticien du CHU Sainte-Justine, le Dr Grant Mitchell. Cette initiative a aussi profité d'un soutien de l'association de parents et de patients (i.e. Groupe d'aide aux enfants tyrosinémiques du Québec, GAETQ). Un des éléments clés de cette initiative était le jumelage du suivi d'un médecin en génétique métabolique combiné à l'évaluation indépendante et en série, d'un hépatologiste du programme national de transplantation hépatique pédiatrique situé au CHU Sainte-Justine, afin que toutes les options thérapeutiques soient considérées de façon objective avant et au cours du traitement par la nitisinone. L'évaluation des patients par le programme de greffe hépatique a été un élément critique pour la mise en place d'un suivi qualité » [70].

« À partir de cette initiative, tous les enfants québécois atteints de tyrosinémie ont été pris en charge avec référence de tous centres adhérents. Un protocole de recherche, puis un protocole de suivi clinique ont été mis en place, incluant une histoire médicale, des analyses de base et spécifiques à la tyrosinémie, un suivi de la croissance staturopondérale, un examen physique et un suivi clinique. Dès que la nitisinone (NTBC) a été disponible en Suède (d'abord par l'entremise d'un protocole de recherche, puis via le programme d'accès spécial de Santé Canada), un protocole de traitement a été élaboré et toutes les ordonnances de nitisinone ont été rédigées par l'équipe du Service de Génétique médicale du CHU Sainte-Justine. Dès le départ, la nitisinone pour utilisation chez l'humain a été achetée, gérée et dispensée par l'équipe du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine. Afin d'assurer le suivi de la thérapie médicamenteuse, un dosage plasmatique de nitisinone a été développé au CHU Sainte-Justine. Cette

analyse est réalisée aux trois mois et est devenue un élément clé pour l'ajustement des doses nitisinone » [70].

« Dès le départ, les patients ont été suivis par un médecin de proximité affilié à un CHU collaborant ou par le médecin désigné de la clinique de pédiatrie de Chicoutimi. Les formulaires d'examen physique et du poids, les résultats de dosages biochimiques routiniers ont été partagés avec le médecin au CHU Sainte-Justine. Un échantillon de sang et un échantillon d'urine ont été expédiés au CHU Sainte-Justine pour le dosage des métabolites. Des résultats des analyses spécialisés ont été distribués aux médecins traitants. De façon générale, tous les patients ont été évalués une fois par année au CHU Sainte-Justine. Chaque patient fait l'objet d'une discussion à raison d'au moins une fois par an et plus fréquemment si jugé nécessaire par son médecin traitant ou par le médecin généticien coordinateur. » [71]

« Le Programme national de tyrosinémie de type 1 au Québec mis en place met en évidence l'expertise du médecin coordinateur et des professionnels impliqués. Leurs travaux de recherche démontrent clairement que le modèle québécois de dépistage néonatal suivi d'un traitement pharmacologique et diététique précoces est le traitement de choix pour cette condition. La cohorte québécoise est unique et le restera sans doute. Elle est la plus ancienne et la plus grande cohorte de patients traités à partir de leur détection par dépistage néonatal. Jusqu'à tout récemment, en dehors du Québec, aucun pays n'offrait un programme efficace de dépistage néonatal de la tyrosinémie. Chaque patient est suivi par un petit nombre de professionnels de la santé qui sont affiliés au programme national de tyrosinémie de type 1 au Québec. Le protocole assure une communication régulière entre médecins, diététistes, infirmières et pharmaciens impliqués dans leur suivi. La coordination assure une standardisation du traitement diététique, pharmacologique et du suivi médical. Ce programme permet de prodiguer aux familles et aux patients, des conseils de qualité basés sur des données probantes, à partir du dépistage néonatal ainsi que tout au long du suivi. Le regroupement de tous les patients tyrosinémiques au Québec en une seule cohorte maximise les retombées du programme. Même si la tyrosinémie est une maladie génétique québécoise, plus fréquente au Québec qu'ailleurs au monde, elle reste une condition rare même au Québec. Aucun centre seul ne pourrait rassembler suffisamment d'information à partir des patients de sa région pour tirer des conclusions avec une force semblable » [70].

Autres maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine

En sus des programmes nationaux de maladie de Gaucher et de tyrosinémie hépatorenale, le CHU Sainte-Justine assure la prise en charge et le traitement pharmacologique du plus grand groupe québécois de patients atteints d'une IEM, incluant notamment les désordres de l'urée, cystinose, maladies lysosomales (maladie de Hunter, de Hurler, Hurler-Sheie, de Pompe, de mucopolysaccharidose de type VI), défaut de la biogenèse des peroxysomes, déficit en sucrase-isomaltase, galactosémies, glycogénoses, aciduries organiques, aminoacidopathies, troubles de la bêta-oxydation des acides gras, troubles des neurotransmetteurs, désordres des purines et pyrimidines, maladies mitochondriales, convulsions d'origine métabolique, etc. Si ces exemples comportent des traitements pharmacologiques, un nombre très important de maladies ne comportent que des interventions non pharmacologiques.

Au total, le CHU Sainte-Justine et l'équipe du département de pharmacie assure la prise en charge et le traitement de patients atteints de la maladie de Gaucher (~60), de tyrosinémie hépatorenale (~85) et d'autres MMHR (~100).

Ce que nous savons

- Il existe un programme national de prise en charge de la maladie de Gaucher au CHU Sainte-Justine depuis 1996
- Il existe un programme national de prise en charge de la tyrosinémie hépatorenale au CHU Sainte-Justine depuis 1996
- Ces deux programmes jouissent d'un financement du MSSS, récemment transféré au CHU Sainte-Justine
- Il existe un cadre structuré d'évaluation et de suivi des médicaments orphelins utilisés dans le traitement des MMHR
- Près de 300 patients atteints de MMHR sont traités avec pharmacothérapie par les pharmaciens du CHU Sainte-Justine
- Ces programmes multidisciplinaires incluent une reddition de compte périodique
- Il existe un programme national de prise en charge de la maladie de Fabry à l'Hôpital Sacré-Coeur

Ce que nous ignorons

- Les modalités de prise en charge d'autres MMHR ailleurs au Québec incluant la présence/l'absence d'un cadre structuré clinico-administratif

Ce que nous devons faire

- Diffuser les bilans des programmes nationaux de prise en charge de MMHR du CHU Sainte-Justine afin de contribuer positivement au débat et à la mise en place d'une politique cohérente à l'échelle du Québec

- Envisager la création d'un centre d'excellence de prise en charge des MMHR au Québec

Profil synthèse de la problématique au CHU Sainte-Justine

À la mesure de cette mise en contexte, nous avons recensé les 11 principaux enjeux de la problématique entourant la gestion des médicaments orphelins.

Absence de politique québécoise entourant la prise en charge des MMHR

À notre connaissance, il existe déjà trois programmes nationaux (c.-à-d. deux au CHU Sainte-Justine, soit Gaucher et Tyrosinémie et un à l'Hôpital Sacré-Cœur, soit maladie de Fabry) et l'émergence d'un quatrième (autres MMHR au CHU Sainte-Justine). L'absence d'une politique québécoise de prise en charge des MMHR menace les programmes existants, entraîne au quotidien de la confusion, de la duplication, de l'inéquité, des pertes financières, des incertitudes quant à l'utilisation des médicaments non commercialisés ou non approuvés par l'INESSS, des pertes de temps et de suivis et cette absence de politique québécoise nuit au développement plus cohérent de l'encadrement des MMHR

Absence d'un centre d'excellence québécois

Compte tenu de la rareté des maladies métaboliques héréditaires rares, la littérature suggère clairement la pertinence de mettre en place par entité juridique un centre d'excellence afin d'instaurer une démarche concertée, d'optimiser les expertises et les avantages inhérents à cette interdisciplinarité; pour une population de 8 millions d'habitants, il apparaît raisonnable d'identifier un centre d'excellence pour le Québec, exerçant son leadership en réseau avec les autres établissements. Le CHU Sainte-Justine assure déjà le suivi de centaines de patients atteints de MMHR et encadre deux programmes nationaux depuis plus de deux décennies qui ont fait leur preuve. En dépit du modèle proposé par le CHU Sainte-Justine en 2006-2007, il n'y a toujours pas un centre d'excellence désigné pour l'encadrement des MMHR afin de concerter tous les intervenants et d'établir un modus opérandi optimal incluant la gestion, les soins et le suivi. Ceci dit, l'identification d'un centre d'excellence n'empêche pas la décentralisation de l'activité clinique de groupes de patients ou encore la mise en place de comités cliniques décentralisés. En outre, l'identification d'un centre d'excellence doit permettre d'arrimer les activités des milieux cliniques pédiatriques et adultes impliqués

Insuffisance de données probantes

Il apparaît évident que les données soumises par les fabricants de médicaments orphelins sont très souvent insuffisantes pour une prise de décision éclairée selon les barèmes actuels d'évaluation par l'INESSS et les comités de pharmacologie. De plus, les prix de vente proposés semblent arbitraires et ne rencontrent pas les critères avantage-coût. Enfin, les marqueurs de résultats identifiés dans l'évaluation de l'efficacité de plusieurs traitements apparaissent discutables. Il apparaît pressant d'établir un cadre transparent d'évaluation de médicaments orphelins en tenant compte des preuves disponibles et jugées suffisantes pour la commercialisation par les autorités réglementaires. Ce cadre d'évaluation doit tenir compte de la pénurie de données inhérentes aux tailles limitées de patients atteints

Utilisation de médicaments orphelins hors liste

En dépit de cette insuffisance de données probantes, des patients québécois atteints de maladies rares sont malgré tout traités par les centres hospitaliers universitaires québécois compte tenu de leur état clinique, de la disponibilité d'un médicament orphelin sur le marché canadien ou ailleurs et des obligations déontologiques des professionnels impliqués. Dans son Rapport de vérification sur les médicaments et services pharmaceutiques dans les établissements de santé, le vérificateur général du Québec concluait en juin 2014 que « des médicaments non recommandés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ou non homologués par Santé Canada sont inscrits sur la liste locale des établissements vérifiés. Bien que cette façon de faire soit approuvée par le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, l'utilisation de ce type de médicaments n'est pas autorisée pour chaque patient, comme le prévoit la réglementation »[71]. Dans le contexte actuel et tenant compte de la loi sur l'assurance-hospitalisation et la loi sur l'assurance-médicaments, le CHU Sainte-Justine ne peut offrir aux patients ambulatoires de nouveaux traitements aux patients atteints de MMHR sans financement additionnel de l'Agence ou du MSSS. En outre, il apparaît nécessaire de permettre et de financer adéquatement les CHU afin de continuer d'offrir des thérapies émergentes pour les MMHR dans la perspective d'une politique québécoise de prise en charge des MMHR, bien arrimée avec l'INESSS.

Délais entourant l'évaluation de l'INESSS et l'utilisation en CHU

Les CHU sont confrontés quotidiennement à l'utilisation de médicaments émergents qui feront éventuellement l'objet d'une évaluation par l'INESSS. De nombreux facteurs expliquent ce décalage, incluant les délais administratifs de soumission par le

fabricant, la rapidité à laquelle le fabricant soumet la documentation requise à l'organisme et la soumission conforme de tous les documents requis. Dans les CHU, les cliniciens participent ou sont au fait du développement de nouveaux médicaments (p.ex. via la recherche clinique, en participant à des congrès internationaux, en siégeant sur des comités avisés, en enseignant) et traitent des clientèles tertiaires souvent référées pour lesquelles les traitements de première ligne ont été inefficaces. Est-ce raisonnable et dans l'intérêt des patients québécois d'interdire au réseau universitaire d'utiliser des médicaments émergents non évalués par l'INESSS pour des maladies rares? Dans l'affirmative, ceci doit être explicite à l'échelle du Québec, tant pour les cliniciens, que les décideurs, les commissaires aux plaintes et les Conseil d'administration; doit-on interrompre les traitements amorcés lorsque la diffusion d'une recommandation de l'INESSS est négative.

Refus des fabricants de médicaments orphelins de participer aux achats groupés

La plupart des fabricants de médicaments orphelins refusent de soumettre des prix et de se rallier au cadre contractuel des groupes d'achats au Québec. En outre, les prix de vente de ces médicaments orphelins apparaissent non négociables. En dépit de ce refus de participer aux achats de groupe, plusieurs de ces fabricants de médicaments orphelins sont reconnus par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec et ont le privilège d'être couverts par le régime général d'assurance pour d'autres médicaments de leur porte-folio inscrits à la liste québécoise. Il apparaît pressant d'établir un lien entre l'inscription à la liste des médicaments du Québec et la participation aux processus des achats groupés

Proximité de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis certaines clientèles

Dans une volonté de fidéliser sa clientèle et compte tenu de la mise en marché importante de génériques, certains fabricants offrent des rabais aux patients afin de compenser l'excédent de coût non remboursé par les tiers-payeurs pour des médicaments novateurs. Le versement de ces rabais permet parfois aux fabricants de contacter directement des patients. En outre, dans le cas des maladies rares, certains fabricants soutiennent des activités de formation ou d'information du personnel soignant et de groupes de patients. Nous pensons que cette proximité peut être problématique et limiter l'indépendance des cliniciens et menacer le bon usage sans compter les menaces inhérentes à la confidentialité. Enfin, il faut mentionner la mise en place de différents registres de cas qui contribuent au partage des

connaissances. L'accès à ces registres cliniques soutenus par l'industrie peut aussi poser des problèmes de confidentialité

Insuffisance de financement pour les médicaments orphelins utilisés sur une base ambulatoire

Si plusieurs substances utilisées jusqu'à maintenant ne constituaient pas un enjeu économique (p.ex. biotine, bétaine, citrulline), les nouveaux médicaments orphelins sont très coûteux (~ 325 000\$/patient/année). Au CHU Sainte-Justine, le MSSS supporte le programme national de Gaucher et le programme national de tyrosinémie. L'Agence de santé de Montréal supporte le troisième programme pour les autres MMHR, incluant des médicaments du programme d'accès spécial et une quinzaine de patients sur enzymes de remplacement. En vertu du cadre budgétaire 2014-2015, il existe une incertitude menaçant la capacité de l'établissement d'assumer les dépenses engagées pour ces patients

Variation imprévisible de la devise canadienne

Certains médicaments non commercialisés au Canada sont achetés en devise étrangère (p.ex. nitisinone est achetée en dollars US). La fluctuation du dollar canadien peut entraîner des variations importantes de prix et mener à une insuffisance de fonds en cours d'exercice financier (p.ex. les dépenses annuelles en nitisinone atteignent plus de 11 millions de \$CAD; une baisse de 10% du dollar canadien entraîne une hausse des dépenses de près de 1,1 millions \$CAD par année)

Difficulté de trouver des lieux d'administration d'enzymes de remplacement

Afin de limiter les déplacements des patients atteints de maladie rare pour la perfusion d'enzymes de remplacement, l'équipe du CHU Sainte-Justine a développé un volet d'administration décentralisée incluant pour certains cas une administration à domicile pour la maladie de Gaucher ; la mise en place d'un programme québécois cohérent pourrait contribuer à faciliter l'arrimage entre un volet central et un volet décentralisé d'administration des enzymes de remplacement

Pénurie de documentation sur les initiatives canadiennes et québécoises

Étonnamment, les rapports et revues documentaires menées jusqu'à maintenant au Québec ne donnent une vue d'ensemble que de la situation hors Québec

Résolution de la problématique

À la lumière de la description de la problématique et de la contribution soutenue du CHU Sainte-Justine à la prise en charge de patients atteints de MMHR, nous proposons une réflexion et des solutions pratiques aux 11 enjeux rencontrés.

En tant que CHU, nous soutenons le développement de la médecine personnalisée et notamment le traitement de maladies rares, tant en recherche qu'en pratique clinique. Nous pensons qu'il s'agit d'un axe de soins incontournable pour le futur de notre système de santé. En tant que CHU, mais aussi en tant qu'établissement suprarégional, nous pensons qu'il faut adresser les éléments qui suivent pour assurer une approche cohérente de traitement de ces maladies rares.

Pour chaque enjeu noté dans la problématique, nous proposons dans le cadre de ce travail académique, des pistes de solutions ou des actions. La diffusion de cette réflexion vise à contribuer, de façon constructive, à la prise en charge concertée des MMHR au Québec. La mention (en cours) indique que des travaux sont amorcés au CHU Sainte-Justine afin de mener à bien ces actions.

Absence de politique québécoise entourant la prise en charge des MMHR

- Adopter une politique québécoise de prise en charge des MMHR incluant le MSSS, l'INESSS et les autres parties prenantes
- Tenir compte des acquis et succès réalisés au Québec

Absence d'un centre d'excellence québécois

- Confier le mandat de centre d'excellence québécois au CHU Sainte-Justine, en arrimage avec les autres partenaires du réseau; les succès des programmes de Gaucher et de Tyrosinémie marquent cette capacité interdisciplinaire de prise en charge
- Établir un sous-comité clinique par groupe de maladies rares lorsqu'opportun (c.-à-d. masse critique de patients justifiant un sous-comité. Dans le contexte actuel, outre le Gaucher, la tyrosinémie et Fabry, nous pensons qu'un seul programme ciblant toutes les autres MMHR serait suffisant). Pour chaque sous-comité clinique, établir les modalités du programme, les règles d'utilisation et de suivi, la reddition de compte et le processus de réévaluation multidisciplinaire.
- En dépit des mises à jour des Code de déontologie de professions de la santé, les établissements de santé et les comités de pharmacologie devraient adopter des politiques explicites de déclaration de conflits d'intérêt incluant la valeur

des fonds versés avant de procéder à une évaluation de médicaments orphelins provenant d'un demandeur. En outre, les politiques devraient encadrer plus strictement les relations permises compte tenu des enjeux économiques pour l'établissement et le réseau de la santé (en cours)

- Mettre en place un 3^{ème} sous-comité clinique du comité de pharmacologie du CHU Sainte-Justine afin d'encadrer l'évaluation, la prise en charge et le suivi des autres MMHR (comme ceux pour la maladie de Gaucher et pour la tyrosinémie hépatorénale) (en cours)
- Assurer une mise à jour annuelle de la règle d'utilisation de chaque médicament orphelin utilisé (en cours)
- Produire à la fin de chaque exercice financier un rapport d'activités de chaque sous-comité clinique (c.-à-d. Gaucher, Tyrosinémie, autres MMHR) et le diffuser (en cours)

Insuffisance de données probantes

- Établir un portail public de données scientifiques afin de partager, en temps réel, le plus grand nombre de données probantes relatives aux MMHR. Cette réflexion doit tenir compte de ressources existantes (p.ex. Orphanet)
- Établir un cadre évolutif d'évaluation des médicaments orphelins afin de tenir compte de la publication de nouvelles données, tant positives que négatives et assurer une mise à jour périodique de la règle d'utilisation de chaque médicament orphelin. Dans l'esprit des avis de conformité conditionnel, l'utilisation d'un médicament orphelin doit être réévaluée périodiquement, tant au point de vue des connaissances que de la réponse de chaque patient traité
- Identifier et discuter périodiquement de la pertinence des marqueurs de résultats, valides cliniquement, utilisés pour mesurer l'efficacité et assurer le suivi des médicaments orphelins (en cours)

Utilisation de médicaments orphelins hors liste et délais entourant l'évaluation de l'INESSS et l'utilisation en CHU

- Établir de concert avec l'INESSS et le MSSS, une politique d'utilisation des médicaments émergents pour les MMHR afin de statuer sur l'accès pré-évaluation/post-évaluation, le financement des établissements de santé et un arrimage adéquat limitant les délais et les utilisations hors liste

Refus des fabricants de médicaments orphelins de participer aux achats groupés

- Évaluer les modalités visant à obliger les fabricants de médicaments orphelins à participer au processus d'achat groupé

Proximité de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis certaines clientèles

- S'assurer que les codes d'éthique applicables évitent les conflits d'intérêt entre fabricants de médicaments orphelins, personnel soignant et clientèles. À notre avis, ceci doit inclure la déclaration publique de toute contribution des fabricants aux établissements et à toutes les parties prenantes et de toute participation du personnel soignant à des activités financées
- Statuer sur les modalités acceptables et non acceptables de partage de renseignements aux fabricants afin de ne pas briser la confidentialité

Insuffisance de financement pour les médicaments orphelins

- Clarifier les règles de financement entourant le remboursement de médicaments orphelins. Ces règles doivent notamment tenir compte des médicaments administrés sur une base ambulatoire en CHU, CSSS ou autre catégorie d'établissement. Ces règles doivent aussi tenir compte du remboursement de médicaments utilisés par voie orale sur une base ambulatoire (en cours)
- Assurer un financement récurrent adéquat OU un mécanisme prévisible permettant d'informer les patients que le médicament orphelin n'est plus remboursé par l'état à partir d'un temps donné (en cours)

Variation imprévisible de la devise canadienne

- Assurer la prise en compte de la variation de la devise canadienne ou d'autres facteurs (p.ex. frais de dédouanement, frais d'assurance pour le transport) (en cours)

Difficulté de trouver des lieux d'administration d'enzymes de remplacement

- Dans le cadre du centre d'excellence identifié, établir des modalités d'administration décentralisée et à domicile afin de préserver un lieu d'administration à proximité du domicile des patients (en cours)

Pénurie de documentation sur les initiatives canadiennes et québécoises

- Faire un portrait complet de la situation des MMHR au Québec
- Publier un article dans la littérature indexée sur le programme national de prise en charge de la maladie de Gaucher (en cours)

- Publier un article dans la littérature indexée ET dans la littérature professionnelle « locale » sur le programme national de tyrosinémie dans la littérature scientifique (en cours)
- Publier un article sur les modalités et les défis du programme d'administration de doses d'enzyme de remplacement à domicile mis en place pour la maladie de Gaucher (en cours)
- Rédiger un feuillet d'information sur les MMHR et le cadre québécois afin d'informer adéquatement toutes les parties prenantes(en cours)

Conclusion

Cet article situe de façon non exhaustive la problématique des médicaments orphelins au CHU Sainte-Justine. Il comble un vide compte tenu qu'aucun portrait de la situation n'a été établi pour le Québec au cours des trois dernières décennies. Il s'agit d'une problématique complexe à laquelle une approche interdisciplinaire structurée s'impose. Nous espérons que cette démarche académique et ses 11 recommandations peut contribuer à éclairer les décideurs locaux, régionaux et nationaux afin d'établir une politique nationale cohérente de prise en charge des maladies métaboliques héréditaires rares, en reconnaissant les acquis, les expertises.

Relecteurs : Marc Girard, médecin, directeur des affaires médicales et universitaires au CHU Sainte-Justine

Georges-Étienne Rivard, médecin, hémato-oncologue et directeur du programme national de traitement de la maladie de Gaucher au CHU Sainte-Justine;

Grant Mitchell, médecin, généticien et directeur du programme national de traitement de la tyrosinémie hépato-rénale au CHU Sainte-Justine,

Catherine Brunel-Guitton, médecin, généticienne et responsable du sous-comité des autres MMHR au CHU Sainte-Justine

Mylène Beauchemin, pharmacienne, membre du sous-comité des autres MMHR au CHU Sainte-Justine

Financement : Aucun

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

1. Bureau de la modernisation des lois et des règlements. Proposition d'un cadre réglementaire canadien pour les médicaments orphelins : ébauche pour fins de discussion. Décembre 2012 [en ligne] <http://www.raredisorders.ca/documents/Propositionfrench.pdf> (site visité le 11 décembre 2014).
2. Larousse médical. Édition 2006. [en ligne] <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/600> (site visité le 05 décembre 2014).
3. Bussièrès JF, Lavoie A, Prot S. Pharmacothérapie des erreurs innées du métabolisme. *Pharmactuel* 2004; 37(5):247-55.
4. CHU Sainte-Justine. Service de génétique médicale. [en ligne] <http://www.chusj.org/fr/soins-services/G/Genetique-medicale> (site visité le 05 décembre 2014).
5. U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Act. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticact/cact/significantamendmentstotheact/orphandrugact/default.htm> (site visité 18 décembre 2014).
6. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347(2):111-21.
7. Treem WR. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:S7-13.
8. Schmitz, Jacques. Orphanet: Congenital sucrase isomaltase deficiency [Internet]. 2007 [en ligne]. http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=35122 (site visité le 5 décembre 2014).
9. Lee, Brendan. Urea cycle disorders : Management. UpToDate. D. S. Basow. Waltham, MA; 2013.
10. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin; New York: Springer; 2000.
11. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin; New York: Springer; 2000.
12. Kakkis, Emil, Wynn, Robert. Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses. UpToDate. Waltham, MA: D.S. Basow; 2013
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123(1):229-40.
14. Kakkis, Emil, Wynn, Robert. Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses. UpToDate. Waltham, MA: D.S. Basow; 2013.
15. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Extrait d'avis au ministre - Elaprased. 2008 [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/elaprased-1.html> (site visité le 5 décembre 2014).
16. Santé Canada. Summary Basis of Decision - Elaprased. 2007 [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_elaprased_109857-eng.pdf (site visité le 5 décembre 2014).
17. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2007;167(3):267-77
18. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin; New York: Springer; 2000.
19. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):54-64.
20. Tomatsu S, Theroux, Sly, Almeciga-Diaz C, Yasuda, Suzuki, et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord* 2012;65.
21. BioMarin Pharmaceutical Inc. Vimizim. 2014 [en ligne] http://www.vimizim.com/hcp/pdf-download/?file_name=VIMIZIM_Product_Monograph.pdf (site visité le 5 décembre 2014).
22. Kakkis, Emil, Wynn, Robert. Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses. UpToDate. Waltham, MA: D.S. Basow; 2013.
23. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405-18.
24. BioMarin Pharmaceutical Inc. Naglazyme Healthcare Professional Tool 2013 [en ligne] <http://www.naglazyme.com/hcp/#s1/p3> (site visité le 5 décembre 2014).
25. European Medicines Agency. Naglazyme, INN-Galsulfase 2006 [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000640/WC500024285.pdf (site visité le 5 décembre 2014).
26. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin; New York: Springer; 2000.
27. Bussièrès J-F, Lavoie A, Prot S. Pharmacothérapie des erreurs innées du métabolisme. *Pharmactuel* 2004;37(5):247-55.
28. Rare Disease Therapeutics INC. About Cystadane® [en ligne] <http://www.cystadane.com/about-cystadane.htm> (site visité le 5 décembre 2014).
29. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin; New York: Springer; 2000.

30. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Extrait d'avis au ministre – Myozyme 2009 [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/myozyme.html> (site visité le 5 décembre 2014).
31. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1396-406.
32. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-9.
33. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today* 2013;18(3-4):163-72.
34. Bavisetty S, Grody WW, Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases: Review of present policies and opportunities for improvement. *Rare Dis* 2013;1(1):e23579.
35. Kontoghiorghe C N. World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. *World J Methodol* 2014;4(3):163.
36. Valverde AM, Reed SD, Schulman KA. Proposed « Grant-And-Access » Program With Price Caps Could Stimulate Development Of Drugs For Very Rare Diseases. *Health Aff (Millwood)* 2012;31(11):2528-35.
37. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Dellstituto Super Sanità* 2011;47(1):83-93.
38. European Commission. Implementation report on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges [COM(2008) 679 final] and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_en.pdf (site visité le 18 décembre 2014).
39. Nisticò G. Orphan drugs assessment in the centralised procedure. *Ann Dellstituto Super Sanità* 2011;47(1):98-9.
40. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(3):265-8.
41. Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):124.
42. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011;8(2):161-173.
43. Gabler NB, Duan N, Vohra S, Kravitz RL. N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review. *Med Care* 2011;49(8):761-8.
44. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013;66(8 Suppl):S21-8.
45. Heemstra HE, Leufkens HGM, Rodgers RPC, Xu K, Voordouw BCG, Braun MM. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discov Today* 2011;16(1-2):73-80.
46. Sardana D, Zhu C, Zhang M, Gudivada RC, Yang L, Jegga AG. Drug repositioning for orphan diseases. *Brief Bioinform* 2011;12(4):346-56.
47. Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie. Les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada – emploi non conforme à l'étiquette. [en ligne] <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-f.pdf> (site visité le 5 décembre 2014).
48. Conseil des académies canadiennes. Améliorer les médicaments pour enfants au Canada. [en ligne] <http://sciencepourlepublic.ca/fr/assessments/completed/therapeutic-products.aspx> (site visité le 5 décembre 2014).
49. President's Council of Advisors on Science and Technology. Priorities for personalized medicine. http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf (site visité le 18 décembre 2014).
50. Cepmed. Institut de cardiologie de Montréal. Médecine personnalisée. [en ligne] <http://www.cepmed.com/fr/quelques-mots-sur-la-medecine-personnalisee/> (site visité le 5 décembre 2014).
51. Personalized Medicine Coalition. [en ligne] <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/> (site visité le 5 décembre 2014).
52. Personalized medicine. [en ligne] <http://www.personalizedmedicine.com/> (site visité le 5 décembre 2014).
53. National Cancer Institute – improving the lives of patients through genetically informed medicine. [en ligne] <http://www.cancer.gov/aboutnci/servingpeople/cancer-research-progress/therapeutic-platform> (site visité le 5 décembre 2014).
54. Edney A. Cost to develop a drug more than doubles to 2.56 \$ Billion. [en ligne] <http://www.bloomberg.com/news/2014-11-18/cost-to-develop-a-drug-more-than-doubles-to-2-56-billion.html> (site visité le 5 décembre 2014).
55. Orphanet [en ligne] <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR> (site visité le 5 décembre 2014).
56. European organization for rare diseases. EURORDIS [en ligne] <http://www.eurordis.org/fr> (site visité le 5 décembre 2014).
57. National Institute for Health and Care Excellence. List of technologies with approved patient access schemes. [en ligne] <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes> (site visité le 5 décembre 2014).
58. Life Saving Drug Program. [en ligne] <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes> (site visité le 5 décembre 2014).

59. National organization for rare diseases. NORD. [en ligne] <https://www.rarediseases.org> (site visité le 5 décembre 2014).
60. Canadian organization of rare diseases (CORD). [en ligne] <http://www.raredisorders.ca/> (site visité le 5 décembre 2014).
61. Orphanet Québec. [en ligne] <http://www.orpha.net/national/CA-FR/index/orphanet-qu%C3%A9bec/> (site visité le 5 décembre 2014).
62. Regroupement québécois des maladies orphelines. [en ligne] <http://www.rqmo.org/> (site visité le 5 décembre 2014).
63. Santé Canada. Un cadre pour les médicaments orphelins au Canada. 3-10-2012 [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2012/2012-147a-fra.php (site visité le 5 décembre 2014).
64. Gouvernement du Canada. Communiqué de presse. La ministre Ambrose annonce un projet pilote de participation des patients sur les médicaments orphelins. [en ligne] <http://nouvelles.gc.ca/web/article-fr.do?nid=873619> (site visité le 5 décembre 2014).
65. Comité scientifique transitoire de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Prise en charge des maladies rares. 2011. [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/ETMIS2011_Vol7_No6.pdf (site visité le 10 décembre 2014).
66. CHU Sainte-Justine. Pour un accès raisonnable aux médicaments coûteux utilisés dans le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares au Québec. Proposition d'un modèle. 29 novembre 2007.
67. Regroupement québécois des maladies orphelines. Pour un meilleur accès aux traitements pour les maladies rares : une question d'équité. [en ligne] http://www.rqmo.org/PDF/Acces-medicaments-maladies-rares-Quebec_RQMO-Final.pdf (site visité le 10 décembre 2014).
68. MSSS. Politique du médicament. 2007. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf> (site visité le 10 décembre 2014).
69. Delisle JF, Rivard GE, Bussières JF. Maladies métaboliques héréditaires rares : un programme national de traitement de la maladie de Gaucher. Québec Pharmacie 2014 ; janvier : 24-28.
70. Atkinson S, Bussières JF, Mitchell G. Programme national de tyrosinémie de type I au Québec - Rapport synthèse – 1996 à 2014. CHU Sainte-Justine. 31 mars 2014.
71. Vérificateur général du Québec. Médicaments et services pharmaceutiques. Chapitre 6. [en ligne] http://www.vgq.gouv.qc.ca/fr/fr_publications/fr_rapport-annuel/fr_2014-2015-VOR-Printemps/fr_Rapport2014-2015-VOR-Chap06.pdf (site visité le 10 décembre 2014)