

Maladies rares: un défi complexe lancé à la recherche et à la société

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

Scientifiquement, les maladies rares sont un des problèmes de santé les plus complexes de notre temps. Une maladie rare est, selon la définition retenue par l'Union Européenne, une maladie qui menace la vie ou provoque un déclin progressif des fonctions physiques ou cognitives et qui ne touche pas plus de 5 personnes sur 10.000. Pourtant, 6 à 8% de la population seraient atteints par une ou plusieurs de ces pathologies, ce qui équivaut à 30 millions de personnes à l'échelle européenne et entre 60.000 et 100.000 personnes en Belgique. Ce paradoxe est dû au fait que, s'il y a peu de patients par maladie, il existe entre 6.000 et 8.000 maladies rares, dont la plupart sont d'origine génétique. La faible prévalence de ces maladies rend leur diagnostic ainsi que leur prise en charge extrêmement difficile, en particulier parce que ces maladies n'ont bien souvent pas de médicaments permettant leur traitement. Des actions spécifiques étaient dès lors nécessaires pour adresser les besoins médicaux fondamentaux des patients en termes de survie, de qualité de vie et de prise en charge. Compte tenu du défi que les maladies rares représentent pour la santé publique, l'UE a mis en place un cadre juridique et politique spécifique par l'adoption du Règlement concernant les médicaments orphelins (Règlement (CE) 141/2000) afin d'encourager la recherche et le développement (R&D) de médicaments orphelins.

La Belgique s'est engagée à l'égard des patients souffrant de maladies rares, notamment au travers du plan national «Maladies Rares» adopté le 28 décembre 2013. Si le plan se concrétise petit à petit, la recherche pharmaceutique a fait un bond en avant: en effet, plus de 116 médicaments orphelins sont désormais disponibles, plus de 800 médicaments ont une désignation orpheline et de nombreux autres (on estime plus de 450 au total) (1) sont dans le pipeline de l'industrie. Quelles avancées concrètes a-t-on réalisé au bénéfice des patients? Quelles sont les perspectives d'avenir pour ces milliers de personnes en quête de reconnaissance, d'engagement et d'expertise?

Une maladie est considérée comme rare si elle affecte moins d'une personne sur 2.000, mais ce chiffre générique renvoie à une réalité très disparate: certaines maladies, comme la drépanocytose, la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne, touchent plusieurs milliers de patients dans le monde, d'autres quelques centaines, voire quelques dizaines de patients seulement. La plupart d'entre elles (80%) sont d'origine génétique et se traduisent par des pathologies neuromusculaires, des atteintes graves du système nerveux ou des troubles sévères de la vision. Si presque toutes les maladies génétiques sont des maladies rares, toutes les maladies rares ne sont pas génétiques. Il y a des maladies infectieuses très rares par exemple, ainsi que des maladies auto-immunes, comme les mastocytoses ou la dermatomyosite juvénile, et des cancers rares, comme le myélome multiple.

Infographie

En 2015 quelque **300** études cliniques sur des médicaments orphelins et des médicaments destinés au traitement des maladies rares étaient en cours en Belgique, dont environ un quart concernaient des enfants et de jeunes adultes.

A l'heure actuelle, **72** médicaments orphelins et médicaments destinés au traitement de maladies rares sont remboursés en Belgique.

Les aléas de la rareté

Du fait de leur rareté, il est particulièrement ardu, long et difficile de poser un diagnostic correct sur ces maladies, et cela d'autant plus qu'elles se dissimulent fréquemment sous les symptômes de pathologies plus courantes. De manière très légitime, le corps médical s'oriente donc d'abord

vers celles-ci, avant de les exclure progressivement, au fur à mesure des tests négatifs. *«Pour les patients»*, explique Ingrid Jageneau, présidente de l'association coupole RaDiOrg, *«il en résulte un long parcours de consultations, d'exams, de tests en Belgique ou à l'étranger, d'essais, de traitements inadéquats avant qu'enfin le "bon" diagnostic soit posé et un traitement établi»*. Du moins lorsque des traitements spécifiques existent. Car la rareté de ces maladies se répercute sur la R&D de nouveaux médicaments: pour nombre de ces maladies, les données médicales et cliniques sont inexistantes; les experts se comptent en dizaines, et l'échantillon restreint de patients rend les essais cliniques très délicats à mener.

Pourtant, malgré tous ces obstacles, la recherche a connu de formidables avancées grâce à la mise en place de dispositifs réglementaires spécifiques mais aussi grâce aux prouesses scientifiques qui

ont conduit au décodage du génome et à l'essor des biothérapies.

Le règlement européen sur les médicaments orphelins et les plans nationaux Maladies Rares

Consciente des difficultés que représentait le développement de nouvelles thérapies pour les maladies rares, à haute intensité de capital en raison du faible nombre de patients concernés, l'Union Européenne donne une impulsion décisive à la R&D, en adoptant en 2000 un règlement sur les médicaments orphelins (CE 141/2000). Ce règlement a créé une procédure communautaire spécifique de désignation des médicaments orphelins, avec un niveau de sécurité, de qualité et d'efficacité équivalent à celui requis pour n'importe quel autre médicament. Le Règlement établit des critères spécifiques et complémentaires en vue



d'obtenir la désignation de «médicament orphelin» et l'autorisation de mise sur le marché qui en découle. Les médicaments orphelins obtiennent par conséquent un statut particulier qui se traduit par une exclusivité commerciale de 10 ans ainsi que des aides à la recherche, au développement et à la mise sur le marché. Les réactions à ce nouveau règlement ont été très enthousiastes: de 2000 à 2008, les investissements en R&D sur les maladies rares en Europe ont triplé (de 158 millions d'euros à 490 millions d'euros) (2). Mais, si le nombre de désignations orphelines a augmenté, seulement 10% des molécules ayant une désignation orpheline parviennent avec succès à être développées et autorisées (3).

De plus, désireuse de promouvoir les collaborations entre l'industrie pharmaceutique, le monde académique, le monde médical et les associations de patients, l'UE a exigé de ses membres qu'ils établissent un plan national «Maladies Rares» destiné à améliorer la prise en charge de ces maladies dans toutes ses composantes: médicales, thérapeutiques et sociales.

Le Plan belge pour les maladies rares

Le Fonds Maladies Rares et médicaments orphelins, géré par la Fondation Roi Baudouin a présenté en 2011 un catalogue de 42 «Recommandations et propositions de mesures en vue d'un Plan belge pour les Maladies Rares». «De celles-ci», explique le Professeur Jean-Jacques

Cassiman (Président du Fonds Maladies Rares) et grand artisan de ce plan, «le plan Maladies Rares lancé par la ministre de la santé en 2014 a retenu 20 mesures qui s'articulent autour de trois grands piliers: la création d'un réseau maladies rares, d'une fonction maladies rares et la création de centres d'expertise. Certaines décisions ont été concrétisées telles que la création d'un registre des maladies rares, la consultation de conseil génétique, le remboursement des tests ADN effectués à l'étranger. Les patients atteints d'une maladie rare bénéficient, en outre, de mesures plus larges telles que la création d'une procédure ETA/ETR et d'un budget spécifique pour accélérer l'accès aux thérapies innovantes, ainsi que des mesures de remboursement qui relèvent du Plan Maladies Chroniques. En revanche, d'autres mesures tardent à se concrétiser, ou sont ralenties en raison de la 6^e Réforme de l'Etat, comme l'établissement des centres d'expertise et la constitution d'un réseau maladies rares, qui relèvent aujourd'hui pour partie des compétences communautaires. Or, pour les patients et les associations de patients, c'est précisément l'implémentation de ces mesures qui permettraient de construire une prise en charge globale, holistique. Le gouvernement y travaille notamment dans le cadre de la réforme du paysage hospitalier et de l'organisation en réseaux des structures de soins. Je crois d'ailleurs que le plan Maladies Rares a exercé une influence positive sur l'organisation générale des soins, la manière dont la médecine se pratique, par exemple, en insistant sur la nécessité de concentrer l'expertise ou encore d'impliquer davantage les patients».

Le développement de centres d'expertise, confirme Ingrid Jageneau, est l'une des priorités des patients touchés par une maladie rare. En effet, *«il existe des centres de référence pour la mucoviscidose, les maladies métaboliques, les maladies neuromusculaires et l'hémophilie, qui ont une convention avec l'Inami. Ceux-ci devraient progressivement répondre aux critères de qualité des centres d'expertise tels que définis par le plan Maladies Rares et l'Union Européenne. Mais il importe également que les centres d'expertise prévus voient effectivement le jour: les maladies rares affectent souvent plusieurs organes si bien que seules des équipes d'experts et multidisciplinaires sont capables de les prendre en charge et d'instaurer un plan de soins qui pourra, ensuite, soit être suivi au centre d'expertise soit localement dans des hôpitaux ou des structures de proximité. La structuration en réseaux est fondamentale pour la gestion des maladies rares. Il faut concentrer l'expertise que ce soit pour le traitement ou le développement de la recherche auquel les associations de patients participent au niveau mondial mais aussi ici, en Belgique, où nous sommes au top pour les essais cliniques.»* (voir encadré p3)

L'innovation dans les maladies rares est caractérisée par trois éléments: (i) l'importance de la collaboration (ii) la validité du modèle de recherche au-delà des maladies rares et (iii) l'arrivée de nouveaux laboratoires.

En effet, beaucoup des entreprises actives dans la R&D de médicaments orphelins sont des entreprises de taille restreinte ou moyenne. Le dynamisme de ces entreprises et leur potentiel d'innovation sont attestés par un taux de réinvestissement élevé dans

la recherche. Toutefois, les grands laboratoires ne sont pas en reste, et sont eux aussi actifs dans la R&D d'innovation dans les maladies rares. D'un point de vue industriel, le médicament orphelin illustre parfaitement le concept d'écosystème d'innovation – composé d'acteurs de taille variée, avec un fort tissu de collaboration et de partenariats.

Ces partenariats vont bien au-delà de l'industrie. Plus que dans tout autre domaine de la médecine, la découverte de solutions thérapeutiques pour les maladies rares s'épanouit des collaborations tissées entre les associations de patients, les chercheurs, les médecins et l'industrie. Ainsi, l'IMI (*Innovative Medicine Initiative*), l'initiative conjointe de l'Union Européenne et de l'EFPIA pour les médicaments innovants, et IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) ont participé et participent grandement au développement de la recherche fondamentale et appliquée, en soutenant les recherches menées en partenariat par les différentes parties intéressées. Au sein de l'IRDiRC par exemple, la collaboration entre chercheurs et organisations qui investissent dans la recherche des maladies orphelines a comme but de livrer 200 nouvelles thérapies et diagnostics pour les maladies rares avant 2020 (4).

Partenariats et innovation thérapeutique: l'invention des biothérapies

L'innovation thérapeutique a ainsi pu tirer bénéfice des spectaculaires progrès enregistrés par la génétique et le décodage du génome humain. La

majorité des maladies rares ont une origine génétique et sont le plus souvent liées à la mutation d'un seul gène. L'identification des gènes impliqués dans ces maladies, la compréhension du fonctionnement génétique et des mécanismes à l'œuvre est ainsi nécessaire au développement de nouvelles thérapies pour les maladies rares. Mais ces avancées scientifiques constituent également un réservoir d'innovations thérapeutiques pour des maladies plus courantes.

Parmi les thérapies les plus prometteuses, on trouve la thérapie génique et la thérapie cellulaire, toutes deux relativement «simples» dans leur principe, mais qui exigent une parfaite maîtrise de l'ingénierie génétique, et s'appuient sur des procédés de production extrêmement sophistiqués. La thérapie génique vise à offrir à ces petites usines à protéines que sont les cellules de notre corps une copie fonctionnelle du gène défectueux ou absent. A cette fin, il faut donc préalablement avoir identifié le gène et la protéine pour laquelle il code, ou devrait coder. Ensuite, différentes stratégies sont envisageables pour construire un gène-médicament. Par exemple, pour traiter la myopathie de Duchenne, les chercheurs ont utilisé la technique du «saut d'exon», afin de permettre à la cellule de produire la protéine manquante. Cette technique audacieuse pourrait à terme être employée pour pallier d'autres mécanismes moléculaires défectueux plus courants, tel que la résistance à l'insuline responsable du diabète de type 2.

Tout aussi prometteuse, la thérapie cellulaire consiste, quant à elle, à prélever, purifier et réimplanter des cellules différenciées ou des cellules

souches afin de réparer ou de régénérer un tissu ou un organe. Si l'on peut considérer que la greffe de moelle osseuse ou la transfusion sanguine constituent les premiers avatars de la thérapie cellulaire, les scientifiques multiplient désormais les protocoles de recherche pour mettre au point des thérapies basées sur les cellules souches aussi bien pour traiter des maladies rares que pour offrir une issue thérapeutique aux maladies dégénératives telles que l'Alzheimer, le Parkinson, le diabète ou certaines formes de leucémie.

À l'aube de la médecine personnalisée, le modèle des médicaments orphelins peut donc jouer un rôle de pionnier pour l'avenir de notre système de santé.

Les maladies rares, le dialogue et l'engagement

«L'un des problèmes pour les patients réside dans le long délai entre la prescription d'un médicament orphelin et le parcours d'acceptation de son remboursement. De plus, de nombreuses thérapies innovantes, déjà sur le marché, ne sont pas encore accessibles aux patients belges, que ce soit pour des raisons de distribution ou de remboursement» pointe Ingrid Jageneau. Si des dispositifs ont été créés pour assurer la solidarité interpersonnelle, certains s'inquiètent de l'impact que pourrait avoir sur les finances publiques l'arrivée prochaine de nouvelles innovations thérapeutiques. Dans cette perspective, les associations de patients plaident «pour une réduction des coûts inutiles liés à la pose tardive d'un diagnostic correct et à l'utilisation

corrélative de traitements inadéquats». «Si cette question», commente le Professeur Cassiman, «dépasse le cadre strict des maladies rares, il est clair qu'il faudra trouver une solution pour assurer et la solidarité et la pérennité du système. Les initiatives récentes prises par la ministre de la santé Maggie De Block avec l'industrie pour gérer l'innovation et les coûts constituent des premières pistes en ce sens.»

Le Pacte d'avenir conclu entre la ministre De Block et l'industrie en juillet 2015 devrait en effet permettre de garder le budget des médicaments orphelins sous contrôle. Une nouvelle méthode d'analyse (horizon scanning) a permis d'évaluer les médicaments innovants qui arriveront d'ici 2019. Sur base de ces estimations, des budgets significatifs ont été libérés – 1,4 milliards d'euros –, via des systèmes de baisse de prix des médicaments hors brevet, pour financer les nouveaux médicaments sur une période de 4 ans.

Par ailleurs, les médicaments orphelins ne représentent que 5% des dépenses totales du marché des médicaments remboursés. Une étude de prévisionnelle récente d'IMS a montré que la croissance attendue pour 2015-2019 sera moins prononcée que précédemment, notamment en raison de l'impact croissant du système d'économies récurrentes, et du passage des premières désignations de médicaments orphelins dans le système automatique de baisse des prix. Si le budget sera, pour l'heure, maîtrisé, l'avenir

nous demandera sans doute d'être aussi créatifs socialement que scientifiquement: les maladies rares pourraient à nouveau être le laboratoire où s'inventent des solutions innovantes comme, par exemple, les Patient Support Programmes qui visent un meilleur suivi patients, et bien d'autres. Elles nécessiteront un véritable dialogue et une véritable collaboration entre tous les acteurs: patients, médecins, scientifiques, industrie et autorités.

Note

Nous remercions le Professeur Jean-Jacques Cassiman, Président du Fonds Maladies Rares et médicaments orphelins, et Mme Ingrid Jageneau, Présidente de l'Association coupole RaDiOrg, pour leur aimable contribution.

1. PhRMA, A Decade of Innovation in Rare Diseases 2005-2015.
2. "Assessment of the impact of OMPs on the European Economy and Society", publication de la joint EBE/EuropaBio Task force on Rare Diseases and Orphan Medicinal Products, septembre 2010.
3. http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/151_t5.pdf; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951518>
4. www.irdirc.org