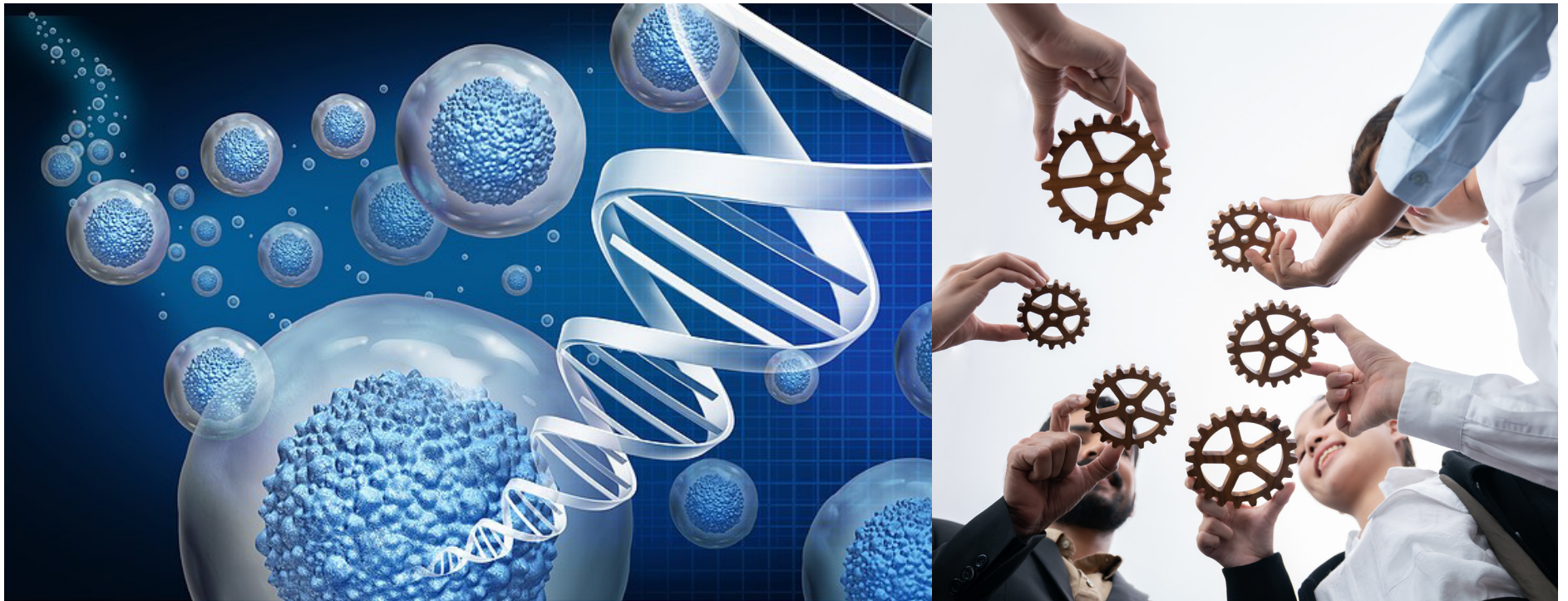


SYNTHÈSE

DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUE DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (ATMP) EN BELGIQUE : CONSIDÉRATIONS JURIDIQUES ET STRATÉGIQUES



SYNTHÈSE

DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUE DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (ATMP) EN BELGIQUE : CONSIDÉRATIONS JURIDIQUES ET STRATÉGIQUES

CÉLINE POUPPEZ, JOLYCE BOURGEOIS, FRANK HULSTAERT, IMGARD VINCK



■ PRÉFACE

Les médicaments de thérapie innovante ou ATMP sont un phénomène encore relativement récent, dont les premiers exemples sont apparus vers la fin du 20^e siècle. Le cas le plus connu est sans doute celui de la petite Pia, une fillette atteinte d'une amyotrophie spinale dont les parents ont lancé une campagne de crowdfunding pour financer son traitement au moyen d'un ATMP qui, à l'époque, ne bénéficiait pas encore d'un remboursement, et dont le coût s'élevait à 1,9 million d'euros.

Cette histoire résume parfaitement les grands défis de ce groupe de médicaments : ils sont souvent très chers en raison d'un coût de développement et de production élevé, et ils sont souvent destinés à des personnes atteintes d'une maladie rare, de telle sorte que ce coût élevé doit en outre être amorti sur un très petit groupe de patients.

D'un autre côté, ces médicaments représentent aussi un formidable espoir pour les personnes atteintes d'une maladie difficile à traiter, comme l'illustre là encore l'histoire de Pia. À côté des maladies génétiques, les ATMP offrent aussi de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les personnes atteintes d'un cancer. Les CAR-T, par exemple, sont destinés au traitement des cancers du sang ou des ganglions lymphatiques.

Dans ce rapport, nous nous sommes intéressés de plus près au développement et à la production d'ATMP par des acteurs académiques – une piste qui peut être pertinente par exemple dans des situations où il existe d'importants besoins non rencontrés chez un tout petit groupe de patients, et où l'intérêt de l'industrie est donc très limité. Il ressort de notre analyse qu'il reste du chemin à faire. Si les autorités veulent soutenir cette filière de développement, il faudra une approche plus structurée incluant la création d'un environnement propice à la collaboration entre les différents acteurs impliqués au sein des pouvoirs publics et au-delà.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général



■ MESSAGES CLÉS

- Les médicaments basés sur des cellules, gènes ou tissus (médicaments de thérapie innovante ou ATMP) sont prometteurs, mais générer des données et preuves cliniques appropriées demeure un défi considérable, alors qu'on attend que ces traitements soient rapidement disponibles pour les patients.
- Typiquement, leur développement et leur production évoluent très rapidement, sont coûteux et exigent une grande expertise.
- Non seulement les ATMP qui arrivent sur le marché sont très coûteux, mais de nombreuses incertitudes subsistent concernant leur efficacité et leur sécurité. De ce fait, leur rapport coût-efficacité est difficile à démontrer, avec pour conséquence que la société est souvent réticente à leur accorder un remboursement.
- Dans ce secteur, il est aussi souvent question de défaillances du marché : un tiers des ATMP commerciaux qui ont reçu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Agence européenne de médicaments (EMA) a disparu du marché européen, pour des raisons commerciales mais aussi en raison de résultats d'essais décevants. Moins de la moitié des ATMP autorisés au niveau européen est effectivement commercialisée sur le marché belge. Certains essais portant sur des ATMP sont prometteurs, mais n'intéressent pas l'industrie en raison des coûts de production élevés pour une population trop restreinte ou de risques trop importants.
- Les patients peuvent donc se trouver privés d'options thérapeutiques valables. C'est pour cela que le KCE a étudié la piste d'ATMP développés par des institutions académiques, en parallèle à la filière classique de développement et de commercialisation par l'industrie. Des exemples internationaux existent en Espagne et aux Pays-Bas.
- Il existe différentes routes pour permettre aux patients d'accéder aux ATMP développés par le secteur académique : essentiellement via des essais cliniques, via l'« exemption hospitalière » ou via une AMM.
- Quel que soit la trajectoire choisie par les acteurs académiques, toutes nécessitent clairement des financements stables et suffisants sur une longue période afin qu'un produit puisse être développé et mis à la disposition des patients. Bien souvent, il est nécessaire que les autorités publiques interviennent dans ce financement.
- Un tel financement public nécessite une analyse approfondie des priorités, de la faisabilité et des aides d'État, mais aussi plus de garanties que le fruit des recherches financées reste durablement disponible et abordable pour la société.
- Outre le financement, le gouvernement et les universitaires ont également besoin d'une expertise translationnelle mieux centralisée et plus accessible concernant la réglementation qui s'applique aux produits, les aides d'État, la propriété intellectuelle, les besoins médicaux et les évaluations des technologies de la santé (HTA).



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	MESSAGES CLÉS.....	2
■	SYNTHÈSE	3
	LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
1.	INTRODUCTION	8
1.1.	QU'EST-CE QU'UN ATMP ?.....	8
1.2.	LE RÔLE MAJEUR DU MONDE ACADÉMIQUE.....	8
2.	OBJECTIF, PORTÉE ET MÉTHODOLOGIE.....	10
2.1.	OBJECTIF ET PORTÉE.....	10
2.2.	QU'AVONS-NOUS ÉTUDIÉ ?.....	10
2.3.	COMMENT AVONS-NOUS PROCÉDÉ ?.....	11
3.	CADRE JURIDIQUE RELATIF AUX ATMP	11
3.1.	UN CADRE JURIDIQUE SPÉCIFIQUE... ..	11
3.2.	... ET COMPLEXE	12
3.2.1.	Une limite floue avec la réglementation concernant le sang, les tissus et les cellules (BTC)	12
3.2.2.	Une compétence qui incombe également aux États membres	12
3.3.	RÉVISION FUTURE DE LA LÉGISLATION EUROPÉENNE SUR LES MÉDICAMENTS ET ENTRÉE EN VIGUEUR DU RÈGLEMENT EUROPÉEN HTA.....	12
4.	FILIÈRES D'ACCÈS POSSIBLES POUR L'ACCÈS AUX ATMP	13
4.1.	ACCÈS VIA LA PARTICIPATION À DES ESSAIS CLINIQUES.....	14
4.1.1.	Les études cliniques avec des ATMP, un défi particulier pour les acteurs académiques	14
4.1.2.	Les essais cliniques académiques ne visent souvent pas l'autorisation de mise sur le marché	14



4.2.	ACCÈS PAR LE BIAIS D'UNE AMM.....	14
4.2.1.	Obtenir une AMM, un défi encore plus grand pour les acteurs académiques.....	14
4.2.2.	Limites de l'AMM en tant que voie d'accès aux ATMP	15
4.3.	ACCÈS VIA L'EXEMPTION HOSPITALIÈRE	16
4.3.1.	Qu'est-ce qu'une exemption hospitalière ?.....	16
4.3.2.	L'utilisation de l'exemption hospitalière en Europe est difficile à estimer	17
4.3.3.	Adaptations possibles de la législation pharmaceutique de l'UE	17
5.	L'ACCÈS AUX ATMP EN BELGIQUE	18
5.1.	PAR LE BIAIS D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) CENTRALISÉE ET D'UN REMBOURSEMENT.....	18
5.1.1.	Une AMM n'est pas toujours synonyme d'accès en Belgique	18
5.1.2.	Remboursement par le biais de contrats confidentiels uniquement	18
5.1.4.	Fonds spécial de solidarité.....	19
5.2.	PAR LE BIAIS D'ESSAIS CLINIQUES.....	19
5.3.	PAR LE BIAIS D'UNE EXEMPTION HOSPITALIÈRE.....	19
5.3.1.	Conditions d'octroi d'une exemption hospitalière en Belgique	19
5.3.2.	Quand l'EH est-elle refusée en Belgique ?.....	20
5.3.3.	Une seule EH octroyée	20
5.3.4.	Remboursement des ATMP dans le cadre de l'EH	20
6.	ENSEIGNEMENTS DE TROIS PROJETS DE DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUE EN COURS	21
6.1.	INTRODUCTION	21
6.2.	THÉRAPIE CELLULAIRE PAR LYMPHOCYTES D'INFILTRATION TUMORALE (TIL) – PAYS-BAS	21
6.2.1.	Qu'est-ce que la thérapie par lymphocytes d'infiltration tumorale ?	21



6.2.2.	Exemption hospitalière après des résultats d'étude favorables.....	22
6.2.3.	Création d'une entité à but non lucratif pour l'enregistrement et l'AMM	22
6.3.	THÉRAPIE CAR-T ARI-0001 – ESPAGNE	22
6.3.1.	Que sont les CAR-T	22
6.3.2.	Exemption hospitalière après des résultats d'étude favorables.....	23
6.3.3.	Soutien de l'EMA et développement ultérieur.....	23
6.4.	THÉRAPIE GÉNIQUE STRIMVELIS – ITALIE	24
6.5.	LEÇONS UTILES	24
6.5.1.	La présence d'un besoin médical	24
6.5.2.	Expertise académique.....	24
6.5.3.	Financement et soutien.....	25
6.5.4.	L'exemption hospitalière en tant que voie d'accès	25
6.5.5.	Une entité distincte comme titulaire de l'AMM	25
7.	DÉFIS POUR LE DÉVELOPPEMENT D'ATMP PAR LES ACTEURS ACADÉMIQUES EN BELGIQUE	25
7.1.	INTRODUCTION	25
7.2.	DIFFÉRENTES INTERPRÉTATIONS DE L'EXEMPTION HOSPITALIÈRE	25
7.3.	ABSENCE D'UN PLAN GLOBAL AXÉ SUR LES BESOINS ET FINANCEMENT FRAGMENTÉ	26
7.4.	BESOIN D'UNE PLUS GRANDE EXPERTISE TRANSLATIONNELLE AU NIVEAU DES POUVOIRS PUBLICS ET DES ACTEURS ACADÉMIQUES	27
7.5.	DÉFIS D'UNE PRODUCTION CONFORME AUX BPF	27
7.5.1.	Des installations coûteuses.....	27
7.5.2.	Défis et opportunités de la production décentralisée d'ATMP dans les centres académiques	28
8.	COMMENT PROMOUVOIR LE DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUES D'ATMP EN BELGIQUE ?..	29



8.1.	SOUTIEN FINANCIER DES AUTORITÉS	29
8.1.1.	Analyse des aides d'État.....	29
8.1.2.	Octroi de licences socialement responsables et stratégies en matière de propriété intellectuelle	31
8.2.	AMÉLIORER LE PARCOURS D'EXEMPTION HOSPITALIÈRE	32
8.3.	DIALOGUE ET ÉCHANGE DE CONNAISSANCES	32
8.3.1.	Avec le soutien des pouvoirs publics	32
8.3.2.	Entre acteurs académiques	32
9.	CONCLUSION	33
■	RECOMMANDATIONS	35



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS

AFMPS

DÉFINITION

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

AMM

Autorisation de mise sur le marché

ATMP

Médicaments de thérapie innovante (*Advanced Therapy Medicinal Products*)

BPF

Bonnes pratiques de fabrication

CAR-T

Lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique

CAT

Comité pour les thérapies innovantes (*Committee for Advanced Therapies*)

CDMO

Organisation de développement et de fabrication sous contrat (*Contract Development and Manufacturing Organisation*)

CMO

Organisation de fabrication sous contrat (*Contract Manufacturing Organisation*)

EH

Exemption hospitalière pour les médicaments de thérapie innovante

EMA

Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*)

FEDER

Fonds européen de développement régional

HTA

Évaluation des technologies de la santé

INAMI

Institut national d'assurance maladie-invalidité

SMA

Amyotrophie spinale (*Spinal Muscular Atrophy*)

SoHO

Substances d'origine humaine (*Substances of Human Origin*)

SPW

Service Public de Wallonie

STC

Sang, tissus et cellules

TIL

Lymphocytes d'infiltration tumorale (*Tumor-infiltrating lymphocytes*)

UC

Usage compassionnel

VLAIO

Vlaams Agentschap Innoveren en Ondernemen



1. INTRODUCTION

1.1. Qu'est-ce qu'un ATMP ?

Les médicaments de thérapie innovante (*Advanced Therapy Medicinal Products* ou ATMP, abréviation qui sera utilisée dans la suite de cette synthèse), sont des traitements médicamenteux complexes qui peuvent être classés en quatre catégories :

- **les médicaments de thérapie génique**, qui contiennent ce que l'on appelle des gènes « recombinants », c'est-à-dire des morceaux d'ADN développés en laboratoire. Dans cette catégorie, on retrouve par exemple le Zolgensma[®], un médicament destiné au traitement de l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie nerveuse héréditaire rare. On peut également citer les cellules CAR-T (lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique) utilisées pour le traitement des cancers du sang. Les médicaments de thérapie génique ne recouvrent par contre pas les vaccins recombinants contre les maladies infectieuses ;
- **les médicaments de thérapie cellulaire somatique** contiennent des cellules ou des tissus qui ont été manipulés pour modifier leurs propriétés biologiques ou pour leur faire remplir une fonction différente chez le receveur que chez le donneur. Par exemple Alofisel[®] est un ATMP qui utilise des cellules souches du tissu adipeux pour traiter les fistules anales dans la maladie de Crohn ;
- **les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire** contiennent des cellules ou des tissus qui ont été modifiés de manière à pouvoir réparer, régénérer ou remplacer des tissus humains. Le Chondroelect^{®a} utilisait par exemple une culture de cellules cartilagineuses du patient pour contribuer à réparer le cartilage endommagé ;

- **les ATMP combinés (avec intégration d'un dispositif médical)** (pas encore de produit disponible sur le marché).

Les cellules ou tissus utilisés peuvent provenir du patient lui-même (ils sont alors dits « autologues ») ou d'un donneur (« allogéniques »).

Les ATMP offrent de nouvelles possibilités révolutionnaires pour traiter des pathologies ou lésions, qu'il s'agisse de cancers ou d'affections génétiques rarissimes ou de maladies plus courantes, souvent chroniques, comme la maladie de Parkinson ou le diabète.

Les ATMP semblent prometteurs pour allonger l'espérance de vie des malades voire parfois pour les guérir et/ou pour améliorer considérablement leur qualité de vie. Les données probantes qui pourraient le confirmer sont toutefois encore en cours d'élaboration et, bien souvent, l'efficacité et à la sécurité à long terme ne sont pas encore établies avec certitude au moment où ces produits reçoivent leur autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UE.

1.2. Le rôle majeur du monde académique

Les médicaments innovants trouvent souvent leur origine dans le monde universitaire. Ainsi, environ 25 % des ATMP actuellement approuvés proviennent des milieux académiques.

Les premières étapes de la recherche sont généralement réalisées par les acteurs académiques. Après les premiers résultats prometteurs, il est toutefois fréquent qu'ils créent une spin-off (où ils sont encore partiellement impliqués, aux côtés d'investisseurs privés), cèdent les droits de propriété intellectuelle ou accordent une licence à l'industrie en échange d'une redevance ou de royalties.

^a Le Chondroelect[®] a été le premier ATMP approuvé sur le marché européen en 2009. Il a été développé par une spin-off de la KULeuven (Tigenix), et a fait l'objet d'une licence de commercialisation à une autre société. Il a été retiré du marché en 2016 en raison d'un manque d'intérêt commercial.



En règle générale, l'industrie prend alors en charge la ou les dernières étapes coûteuses de la recherche, qui sont importantes pour confirmer l'efficacité et la sécurité du produit. La firme lance ensuite la procédure (elle aussi complexe et coûteuse) pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché européenne. En définitive, l'objectif est alors que la firme commercialise le médicament et sollicite son remboursement dans les différents États membres afin de permettre aux patients d'y avoir réellement accès.

Malgré leur formidable potentiel, les ATMP sont aussi associés à de nombreux risques. Ces médicaments se caractérisent notamment par des coûts de développement et de production élevés, mais aussi par un processus de production qui exige une grande expertise. En effet, il fait souvent intervenir des cellules vivantes ou des virus modifiés qui font office de « vecteurs ».^b

Par ailleurs, les ATMP sont souvent développés pour le traitement de maladies rares ou de patients pour qui il n'existe autre option thérapeutique. La population visée peut donc être relativement restreinte. Générer des données et des preuves adéquates représente donc un défi considérable non seulement pour le monde universitaire, mais aussi pour l'industrie. Une grande partie des ATMP autorisés ont reçu leur AMM sur la base d'essais cliniques non randomisés, à bras unique, portant sur un petit nombre de patients ou utilisant des critères de substitution (*surrogate endpoints*), avec des données de suivi limitées. Il n'est d'ailleurs pas rare que leur AMM soit conditionnelle, dans l'attente de preuves supplémentaires, ou accordée « sous circonstances exceptionnelles » parce que les données probantes sont jugées difficiles à obtenir.

^b Un vecteur est un support qui transfère du matériel génétique dans les cellules afin d'y remplir des fonctions spécifiques. Les virus conviennent bien à cette tâche en raison de leur capacité naturelle à pénétrer dans les cellules et à y introduire leur matériel génétique.

Sur les 27 ATMP ayant reçu une AMM en Europe depuis 2009, sept ont été retirés du marché par l'industrie, principalement pour des raisons commerciales, mais parfois aussi en raison de résultats d'études décevants.

En raison de ces défis spécifiques, l'industrie est parfois plus réticente à s'engager dans le secteur des ATMP. Lorsque les firmes commercialisent ce type de produit, elles réclament en outre un prix extrêmement élevé, ce qui réduit les chances qu'ils soient remboursés par l'assurance maladie.

Ainsi, malgré les efforts de l'ensemble du secteur des ATMP, de nombreux défis subsistent pour accéder à ces médicaments innovants. C'est la raison pour laquelle on met souvent en avant la nécessité d'introduire des modèles supplémentaires pour le développement de ces médicaments, avec le soutien des pouvoirs publics, des acteurs académiques et des organisations à but non lucratif. Ces modèles devraient garantir une innovation et une accessibilité réelle^c.

Ceci est particulièrement important pour les maladies dont les besoins médicaux ne sont pas rencontrés, qui ne suscitent pas l'intérêt commercial de l'industrie ou dont le traitement est trop coûteux pour pouvoir garantir un accès équitable aux patients.

^c Voir notamment l'étude suivante: European Parliamentary Research Service - Scientific Foresight Unit (STOA). European pharmaceutical research and development - Could public infrastructure overcome market failures? 2021. Disponible ici: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/697197/EPRS_STU\(2021\)697197_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/697197/EPRS_STU(2021)697197_EN.pdf)



2. OBJECTIF, PORTÉE ET MÉTHODOLOGIE

2.1. Objectif et portée

En Belgique, les trois principales associations de lutte contre le cancer, soutenues par le ministre fédéral de la Santé publique, ont demandé au KCE de réaliser une analyse en vue de l'établissement d'une feuille de route pour le développement académique des thérapies cellulaires en Belgique.

Cependant, avant de pouvoir proposer une telle feuille de route, il s'est avéré nécessaire de clarifier un certain nombre de questions juridiques, financières et organisationnelles, non seulement pour les thérapies cellulaires, mais pour tous les types d'ATMP.

Nous nous sommes donc limités ici à réaliser une étude exploratoire des stratégies organisationnelles et juridiques, comme conditions préalables au développement académique des ATMP en Belgique (« Comment »).

Répondre à la question du « *Pourquoi* » est nettement plus difficile et fait intervenir des considérations éthiques, philosophiques et politiques qui dépassent le cadre de ce rapport. Quels sont les besoins de santé publique auxquels la société devrait répondre en priorité ? Quels sont les cas concrets de défaillance du marché (voir ci-dessous) ? Où se situe exactement l'équilibre entre les besoins de santé et les considérations économiques ? Ce sont des questions auxquelles ce rapport ne répond pas. Il explore par contre les outils qui permettront de soutenir des trajectoires de développement complémentaires pour les ATMP.

Étant donné que les données disponibles pour évaluer le coût des ATMP académiques sont peu nombreuses (peu d'exemples et fragmentation des financements) et que les prix (et les marges) des ATMP commerciaux ne sont absolument pas transparents, il n'a pas été possible de comparer directement les prix des produits académiques existants avec ceux des ATMP commerciaux et de confirmer que les premiers seraient toujours moins chers. Néanmoins, la littérature disponible (basée sur quelques cas) suggère que cela pourrait être le cas. Ceci pourrait s'expliquer notamment

par des modèles de production moins chers, par l'utilisation de composants ou de techniques moins chers non couverts par des brevets, par des économies sur les coûts de transport et de stockage et, surtout, par un environnement sans but de lucre (ou visant des marges limitées). Le choix de soutenir le développement académique de certains ATMP est donc avant tout politique. Les décideurs devraient, dans ce cadre, fixer leurs priorités sur la base des besoins non rencontrés liés à la santé des patients et de la société.

Enfin, certaines inquiétudes ont été exprimées au niveau européen concernant des cliniques ou entreprises qui proposent des produits de thérapie cellulaire non réglementés ou exploitent des zones grises de la législation, et qui peuvent induire des risques considérables pour les patients. Ces produits et abus sortent toutefois du cadre de ce rapport, qui se borne à explorer les pistes qui permettraient de soutenir le développement académique d'ATMP, en partant du principe que de tels produits sont conformes aux réglementations existantes.

2.2. Qu'avons-nous étudié ?

Nous avons tenté d'apporter une réponse aux quatre questions de recherche suivantes :

1. Quelles sont les principales **routes juridiques** qui existent à l'heure actuelle pour les ATMP ? Quels sont, dans ce cadre, les **défis** qui se présentent pour les développeurs académiques ?
2. Comment se présente le **paysage** du secteur des ATMP en Belgique à l'heure actuelle ?
3. Quels sont quelques **exemples** de trajectoires de développement académiques/à but non lucratif/socialement responsables qui existent pour les ATMP, et quels ont été les moteurs et les principaux défis ? (études de cas)
4. Quelles **options juridiques et stratégiques** pourraient soutenir le développement académique des ATMP en Belgique, dans le but de promouvoir l'accès des patients à des traitements sûrs et de haute qualité présentant un avantage clinique évident ?



Comme il s'agit d'un sujet hautement technique, vous trouverez dans le rapport et dans le supplément au rapport scientifique une description technique plus complète des principales réglementations qui existent dans ce domaine et des défis qui y sont liés (conditions pour l'obtention d'une AMM pour les ATMP, règles pour les essais cliniques avec des ATMP, règles de production pour les ATMP, règles relatives aux OGMs, etc.).

2.3. Comment avons-nous procédé ?

Ce rapport est basé sur des **recherches juridiques classiques** et des **consultations avec des experts et stakeholders**.

Pour le volet juridique, nous avons recueilli et analysé la législation nationale et européenne (y compris les propositions d'amendement officielles), les discussions parlementaires, la jurisprudence et les circulaires politiques (p.ex. directives officielles des autorités nationales et européennes).

Nous avons également procédé à des analyses documentaires ciblées et identifié des exemples de trajectoires de développement d'ATMP à but non lucratif aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie. Nous avons discuté de ces exemples avec des experts étrangers impliqués.

Les résultats de nos recherches ont fait l'objet de discussions avec un certain nombre de stakeholders belges, y compris des acteurs du monde académique impliqués dans des projets d'ATMP, des organisations à but non lucratif, des associations de patients, des plateformes de développement public-privé, des représentants de l'industrie et des experts d'instances gouvernementales.

Vous trouverez de plus amples informations sur nos méthodes à la Section 3 du rapport scientifique.

3. CADRE JURIDIQUE RELATIF AUX ATMP

3.1. Un cadre juridique spécifique...

La possibilité de traiter des patients au moyen de cellules et tissus génétiquement manipulés est explorée depuis le début des années 1980. En Europe, ces produits relevaient initialement de la législation sur le sang, les tissus et les cellules humains (*Blood, tissues and cells* – BTC, aujourd'hui SoHO – *Substances of Human Origin*).

Depuis 2007, les thérapies impliquant des cellules ou tissus humains ayant fait l'objet de manipulations substantielles ou destinés à exercer une ou plusieurs fonction(s) différente(s) chez le receveur que chez le donneur sont réglementées de manière centralisée dans l'UE **en tant que médicaments**, et plus précisément en tant que médicaments de thérapie innovante (ATMP) par le **Règlement 1394/2007** et la **Directive 2001/83/CE**.

Cela signifie notamment que, dans l'UE, tous les médicaments de ce type doivent suivre pour leur autorisation la procédure centralisée de l'EMA pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cela signifie également que leur qualité, leur efficacité et leur sécurité doivent être démontrées par des études cliniques et que leur fabrication doit se faire suivant un système de qualité bien précis (*bonnes pratiques de fabrication* – BPF, en anglais *Good Manufacturing Practices*).

Le cadre juridique européen relatif aux ATMP cible principalement des médicaments de fabrication industrielle et mis sur le marché dans plusieurs pays.

Certains médicaments ATMP sont toutefois développés au niveau local (souvent dans un hôpital unique ou dans un petit nombre d'hôpitaux) et à petite échelle, à partir de matériel vivant destiné à des (groupes de) patients spécifiques. Pour garantir que ces ATMP produits et utilisés à petite échelle puissent continuer à exister dans les hôpitaux, une exemption hospitalière (EH) a été introduite (voir Section 4 ci-dessous).



3.2. ... et complexe

3.2.1. Une limite floue avec la réglementation concernant le sang, les tissus et les cellules (BTC)

En principe, le degré de manipulation^d de la cellule ou du tissu est l'un des facteurs qui détermine si un produit relève de la réglementation sur les BTC ou de celle sur les ATMP. Dans les faits, la distinction n'est toutefois pas toujours facile à faire. C'est pourtant important, car un ATMP est considéré comme un médicament, et donc soumis à des règles plus strictes en termes (notamment) de développement et d'autorisation (AMM).

En outre, la manière dont les règles de classification sont interprétées diffère d'un État membre à l'autre. De ce fait, certains produits sont considérés comme des ATMP dans certains États membres et comme des BTC dans d'autres.

Au sein de l'EMA, le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) a donc rédigé une directive à ce sujet. Le CAT délivre (et publie) également des avis gratuits relatifs à la classification comme ATMP aux développeurs. Un mécanisme d'avis facultatif lorsqu'il existe une discussion sur la classification BTC a également été introduit dans le nouveau Règlement EU SoHO qui remplacera la législation BTC à partir de 2027.

^d Certaines manipulations de cellules et de tissus sont considérées comme non substantielles. Il s'agit notamment du découpage (de tissus), du broyage, du façonnage, de la centrifugation, du trempage dans des solutions antibiotiques

3.2.2. Une compétence qui incombe également aux États membres

Outre l'application des règles de classification, d'autres aspects des ATMP relèvent de la compétence des États membres, comme l'autorisation et la supervision des essais cliniques, l'interprétation des conditions et l'octroi d'exemptions hospitalières (voir Section 4 ci-dessous), l'autorisation de fabrication et le contrôle du processus de fabrication des médicaments (*Good Manufacturing Practices* ou GMP), la fixation du prix et du remboursement des médicaments ainsi que la délivrance des soins et la politique en matière de soins de santé.

Tout ceci a pour conséquence que le paysage des ATMP dans les différents États membres est passablement hétérogène.

3.3. Révision future de la législation européenne sur les médicaments et entrée en vigueur du Règlement européen HTA

En avril 2023, la Commission européenne a proposé une mise à jour majeure de la législation pharmaceutique de l'UE.

Celle-ci pourrait également avoir un impact sur les ATMP. Parmi les propositions envisagées figure notamment **l'adaptation des règles en matière de production décentralisée et d'exemption hospitalière** (voir également Section 4.3 ci-dessous). Une nouvelle **définition** de ce qu'est un ATMP est également discutée, ainsi que des règles spécifiques pour les ATMP **moins complexes**.

ou antimicrobiennes, de la stérilisation, de l'irradiation, de la séparation, concentration ou purification de cellules, de la filtration, de la lyophilisation et de la cryoconservation (tous ces procédés sont énumérés à l'annexe I du Règlement (CE) n° 1394/2007).



Le Conseil de l'Union Européenne s'attache actuellement à examiner les propositions. En raison de l'ampleur de la réforme, son adoption et son entrée en vigueur prendront encore plusieurs années.

La nouvelle législation européenne relative à l'évaluation des technologies de la santé (*Health Technology Assessment* ou HTA), elle, est en tout cas en passe d'entrer en vigueur. À partir de janvier 2025, le **Règlement HTA** impose la réalisation d'une **évaluation clinique commune** (JCA – *Joint Clinical Assessment*) pour tous les nouveaux ATMP. Les États membres continueront néanmoins à évaluer les aspects nationaux (p.ex. l'impact budgétaire).

Un développeur pourra également demander un avis scientifique aux agences d'HTA (JSC - *Joint Scientific Consultation*) avant d'entamer les essais cliniques définitifs.

Reste à voir si cette HTA commune débouchera aussi sur une plus grande harmonisation des politiques de tarification et de remboursement des États membres.

4. FILIÈRES D'ACCÈS POSSIBLES POUR L'ACCÈS AUX ATMP

En théorie, les acteurs académiques disposent de trois filières d'accès principales pour mettre les ATMP à la disposition des patients en Europe, qui ont chacune leurs objectifs, conditions et défis spécifiques :

1. Les **essais cliniques** (voir Section 4.1 ci-dessous).
2. L'**autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée européenne** (voir Section 4.2 ci-dessous).
3. L'autorisation nationale d'**exemption hospitalière** (EH, voir Section 4.3 ci-dessous).

En outre, il est également possible d'accéder à certains ATMP par le biais de programmes d'«usage compassionnel» (article 83 du Règlement n° 726/2004 - voir rapport scientifique annexe 1.6).

Pour être tout à fait complets, signalons que plusieurs États membres utilisent parfois d'autres régimes d'exceptions – comme les autorisations d'utilisation en cas de « besoins spéciaux » (article 5 de la Directive 2001/83/CE) ou la liberté thérapeutique et l'obligation de porter assistance à une personne en danger pour autoriser ou tolérer l'utilisation de certains ATMP académiques. La question de savoir si et dans quelles circonstances ces exceptions peuvent s'appliquer aux ATMP reste une zone grise. Plus de détails à ce sujet sont disponibles dans le rapport.



4.1. Accès via la participation à des essais cliniques

4.1.1. Les études cliniques avec des ATMP, un défi particulier pour les acteurs académiques

Les **premières phases du développement** et des essais cliniques sur les ATMP sont généralement réalisés par des institutions universitaires, qui connaissent bien la pathologie et les besoins thérapeutiques des patients et sont donc bien placés pour proposer des idées pour de nouveaux ATMP.

Les **coûteuses phases ultérieures** du développement et de la demande d'AMM sont toutefois principalement réalisées par des acteurs commerciaux.

En effet, les acteurs académiques n'ont souvent pas les **connaissances en matière réglementaire ou les ressources nécessaires** pour la réalisation d'essais cliniques de phases plus avancées. Si la production doit également être accrue pour approvisionner une population de patients plus importante répartie sur plusieurs sites, et pour commercialiser l'ATMP, cela peut nécessiter des investissements supplémentaires importants afin de pouvoir produire et distribuer ces médicaments, mais aussi pour former le personnel impliqué dans ces opérations.

Des stakeholders expérimentés évoquent un coût minimum de 30 à 50 millions d'euros (du développement à l'autorisation de mise sur le marché) pour un ATMP destiné au traitement d'une maladie rare. En outre, ce montant ne tient pas compte des nombreux projets qui échouent en cours de route en raison d'un manque d'efficacité, de problèmes de sécurité ou d'une incapacité à développer suffisamment leur capacité.

4.1.2. Les essais cliniques académiques ne visent souvent pas l'autorisation de mise sur le marché

Dans les faits, **l'accès des patients aux ATMP par le biais d'essais cliniques est limité**. En effet, le nombre de patients est limité par des critères d'admission et des protocoles strictes; en outre, dans un essai randomisé, c'est le hasard qui détermine si un patient donné recevra ou non le traitement.

Dans un essai clinique, les médicaments doivent être fournis gratuitement aux patients et le promoteur est responsable en cas d'effets secondaires. En outre, en vertu de l'article 34 de la Déclaration d'Helsinki, tous les participants ayant retiré un bénéfice du traitement doivent continuer à y avoir accès après la fin de l'étude.

Pour les acteurs commerciaux, les essais cliniques sont un moyen de récolter des données probantes en vue de l'obtention d'une AMM. En effet, de telles essais cliniques doivent obligatoirement être réalisées avant qu'un ATMP puisse être commercialisé par le biais d'une AMM.

Pour les acteurs académiques, par contre, la réalisation d'un essai clinique est parfois une fin en soi. Leur but est avant tout de collecter des données pour la recherche scientifique et pour le traitement des patients, pas d'obtenir une AMM ou une exemption hospitalière. Ces objectifs différents expliquent pourquoi il n'est pas toujours simple d'introduire une demande d'AMM sur la base des données probantes générées par des acteurs académiques.

4.2. Accès par le biais d'une AMM

4.2.1. Obtenir une AMM, un défi encore plus grand pour les acteurs académiques

Une piste possible pour rendre les ATMP accessibles à un plus grand nombre de patients est d'obtenir une **AMM européenne**, en déposant une demande auprès de l'EMA.

Cette autorisation signifie que le produit peut être mis sur le marché **dans l'ensemble de l'UE**.

En théorie, la législation européenne sur les médicaments n'exige pas que le titulaire d'une AMM soit une entreprise commerciale. Pour les médicaments classiques autorisés au niveau national, il existe plusieurs entités non commerciales qui détiennent des AMM, p.ex. en Angleterre (NHS trusts) et au Danemark (Amgros), aux Pays-Bas (Nederlands Kanker Instituut) et même en Belgique (KULeuven, pour un produit radiopharmaceutique). Cette situation est beaucoup plus exceptionnelle pour les médicaments qui font l'objet d'une autorisation centralisée pour



l'ensemble du marché de l'UE. Il n'existe qu'un seul exemple (*Fondazione Telethon* en Italie, voir Section 6.4 ci-dessous).

Il importe de remarquer que l'EMA soutient le développement académique d'ATMP en vue de l'obtention d'une AMM. Actuellement, ce soutien prend la forme d'un pilote spécifique (soutien, conseils spécifiques, exonération de certains frais administratifs pour 5 projets spécifiques). L'EMA étudie également la possibilité d'étendre ce soutien en dehors du projet pilote (en abaissant encore certains coûts administratifs pour les académiques).

En Belgique, **les hôpitaux qui souhaiteraient devenir titulaires d'une AMM se heurtent à des difficultés spécifiques**, liées à des ressources et à une expertise trop limitée, mais aussi à des obstacles de nature juridique :

- Restrictions liées aux principes régissant les aides d'État (également applicables à d'autres entités financées par des moyens publics, telles que les institutions académiques) ;
- Incertitudes quant au fait que la commercialisation d'ATMP puisse tomber dans les activités que les hôpitaux sont légalement autorisés à effectuer;
- Incompatibilité entre les activités des pharmacies hospitalières et les activités propres aux grossistes.

En outre, les établissements académiques ne sont **pas toujours bien armés** pour répondre aux obligations que la loi impose aux titulaires d'AMM, comme par exemple les exigences en matière de pharmacovigilance, ou pour assumer les risques liés à la responsabilité du fait du produit.

Le supplément au rapport scientifique décrit plus en détail les obstacles juridiques actuels pour les hôpitaux et explore un certain nombre de pistes pour les gérer, par exemple par le biais d'une entité distincte (*Special Purpose Vehicle* ou SPV).

4.2.2. *Limites de l'AMM en tant que voie d'accès aux ATMP*

En général, l'AMM présente également certaines **limites** en tant que voie d'accès pour les patients.

Les essais cliniques réalisés avec des ATMP n'incluent souvent qu'un petit nombre de patients, ces traitements ciblant généralement des maladies rares. Par conséquent, les **preuves cliniques sont souvent limitées** et n'offrent pas toujours de garanties de sécurité et l'efficacité à plus long terme.

En outre, une AMM ne garantit pas non plus que le produit sera effectivement **disponible** dans tous les États membres. Après avoir obtenu une AMM et avant de commercialiser le produit dans un État membre, les firmes pharmaceutiques évaluent généralement le marché national et les possibilités de remboursement. Une AMM et une commercialisation effective du produit sont souvent aussi synonymes de prix élevés, ce qui rend les assureurs de santé nationaux plus réticents à le rembourser.

Pour les acteurs académiques, le **coût de la soumission d'une demande d'AMM** pèse lourd dans la balance en sus de celui des dernières phases des essais cliniques. Bien qu'il existe plusieurs mesures de soutien pour les acteurs académiques (plus de détails dans le rapport scientifique et le supplément), le coût d'une première demande d'AMM pour un nouveau principe actif s'élève actuellement à 357 600 euros minimum. Avec l'entrée en vigueur du nouveau Règlement de l'UE sur les redevances de l'EMA (janvier 2025), ce montant passera à 865 200 euros. S'y ajoutent les coûts récurrents à charge des titulaires d'AMM (dont les frais annuels pour conserver l'AMM).



4.3. Accès via l'exemption hospitalière

4.3.1. Qu'est-ce qu'une exemption hospitalière ?

Le Règlement européen sur les ATMP prévoit une certaine flexibilité pour les ATMP préparés à petite échelle et utilisés dans les hôpitaux, sous la forme d'une « exemption hospitalière » (EH).

Un ATMP sous EH ne doit pas obtenir une AMM centralisée, mais il doit par contre être autorisé au niveau national et être préparé conformément à des normes de qualité spécifiques et à des exigences en matière de pharmacovigilance et de traçabilité qui sont « équivalentes » à celles imposées pour les ATMP commerciaux.

Outre ces conditions, la législation européenne prévoit un certain nombre de conditions cumulatives pour bénéficier d'une EH^e :

- Le produit est un ATMP au sens du Règlement sur les ATMP ;
- L'ATMP est préparé de façon ponctuelle ;
- L'ATMP est utilisé dans un hôpital, dans l'État membre où il a été préparé et autorisé ;
- L'ATMP est utilisé sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin^f ;
- Une prescription médicale individuelle est rédigée pour l'ATMP, et celui-ci est spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.^g

Les conditions précitées sont mises en œuvre par les États membres. En raison des importantes variations qui existent dans l'interprétation de ces conditions (en particulier en ce qui concerne les critères « préparation ponctuelle » et « spécialement conçu pour un malade déterminé » et les

normes de qualité « équivalentes »), il existe de grandes différences entre les États membres en ce qui concerne les produits couverts par l'EH. En outre, on observe aussi des différences en ce qui concerne l'objectif de l'utilisation de l'EH (et les preuves scientifiques qui y sont associées). Alors que certains États membres voient dans l'EH une forme d'utilisation expérimentale au cours de la phase clinique précoce du développement, d'autres la considèrent comme une pratique clinique à petite échelle ou comme une passerelle permettant d'assurer l'accès des patients au traitement entre deux phases d'essais cliniques. D'autres pays encore autorisent l'EH au cours de la phase de transition d'une production ponctuelle à une production routinière (AMM). Dans certains pays, ces différents objectifs peuvent être combinés.

Aujourd'hui, plusieurs pays stipulent dans leur législation que l'EH est interdite si une alternative autorisée identique est disponible. Il n'existe toutefois pas de définition univoque de ce qui constitue une alternative « identique » et « disponible ». Le recours à processus de production différent, par exemple, peut permettre de considérer qu'un ATMP n'est pas « identique ». En ce qui concerne la disponibilité, il n'est pas non plus clairement établi si cette notion désigne la présence physique du produit sur le marché ou l'existence d'un remboursement. Ces discussions concernant la coexistence entre des alternatives commerciales « identiques » et des préparations existent aussi par rapport aux préparations magistrales.

^e Article 28 du Règlement sur les ATMP, insérant un §7 à l'article 3 de la Directive 2001/83/CE.

^f Le texte européen utilise en néerlandais "beoefenaar van een medisch beroep" en en anglais "medical practitioner".

^g Article 3 de la Directive 2001/83/CE. Voir également l'article 6quater §3 de la loi belge du 25 mars 1964 et l'arrêté royal du 8 janvier 2017.



4.3.2. L'utilisation de l'exemption hospitalière en Europe est difficile à estimer

L'utilisation actuelle de l'EH en Europe est également très difficile à estimer, parce que le nombre d'EH (et de patients traités dans ce cadre) **n'est pas systématiquement** publié par les Etats membres ni consigné dans un registre européen. Les chiffres mentionnés dans la littérature varient considérablement en fonction de la source.

À l'heure d'écrire ces lignes, la Commission européenne est toutefois en train de dresser le tableau des ATMP sous EH. La publication de ce rapport est prévue pour le 1^{er} trimestre 2025.

4.3.3. Adaptations possibles de la législation pharmaceutique de l'UE

La révision actuellement en cours de la législation pharmaceutique de l'UE vise notamment à améliorer certains aspects de l'EH.

La proposition de la Commission européenne met notamment l'accent sur les points suivants :

- L'amélioration de la collecte de données, de l'enregistrement et de l'évaluation des produits sous EH;
- L'évaluation par l'EMA de la mise en œuvre de l'EH ;
- Le signalement des problèmes de sécurité et retrait de l'EH, avec notification aux autres États membres.

Les amendements du Parlement européen concernent, entre autres :

- La responsabilité partagée entre le médecin et le pharmacien hospitalier ;
- L'échange transfrontalier d'ATMP sous EH (en cas de besoins médicaux non rencontrés).

Vous trouverez de plus amples informations à la Section 6.4.2. du rapport scientifique.

L'industrie insiste pour que la future législation européenne sur les médicaments stipule que l'EH est interdite s'il existe une alternative possible via un ATMP disposant d'une AMM. Plusieurs stakeholders (acteurs académiques, associations de patients, etc.) soulignent toutefois que les médicaments ayant obtenu une AMM ne sont pas tous réellement disponibles sur le marché concerné, et encore moins (financièrement) accessibles dans tous les pays.

Il convient de souligner ici que, bien que ses conditions de base soient définies au niveau de l'UE, l'EH reste une autorisation nationale délivrée dans un contexte national sur la base de besoins non rencontrés. La proposition actuelle de la Commission européenne concernant l'EH dans la législation pharmaceutique européenne ne touche pas à ces aspects.

Un autre problème dans cette discussion est que les notions de « besoins non rencontrés », « besoins médicaux non rencontrés » et « besoins spéciaux » restent mal définis et sont utilisés de manière différente selon le contexte. À cet égard, les autorités de l'UE ont également reconnu l'importance d'une identification et d'une analyse cohérentes de la notion de besoin (qui fait l'objet d'utilisations différentes dans différents volets de la législation européenne actuelle) (voir [Council conclusions on the Future of the European Health Union: A Europe that cares, prepares and protects](#)).



5. L'ACCÈS AUX ATMP EN BELGIQUE

L'expertise scientifique existante, les essais cliniques (académiques et commerciaux) en cours et le soutien financier des entités fédérée et du secteur caritatif constituent des fondements importants pour le renforcement du **développement académique d'ATMP** dans notre pays.

Nous verrons toutefois que, pour l'instant, ces initiatives débouchent sur peu d'exemptions hospitalières (voire aucune), d'essais cliniques avec des promoteurs académiques et d'installations de production académiques autorisées.

5.1. Par le biais d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée et d'un remboursement

5.1.1. Une AMM n'est pas toujours synonyme d'accès en Belgique

Tous les ATMP ayant obtenu une AMM ne sont pas disponibles sur le marché belge. Sur un total de 27 ATMP approuvés dans l'UE, 7 ont déjà été retirés, principalement pour des raisons commerciales (par exemple, en raison d'une absence de remboursement ou de la concurrence avec d'autres produits dans le cadre de régimes dérogatoires).

Sur les 20 restants, **seuls 8 ont été commercialisés en Belgique**. La liste des 8 ATMP commercialisés et remboursés se trouve dans le tableau 1 du rapport scientifique.

5.1.2. Remboursement par le biais de contrats confidentiels uniquement

La filière traditionnelle d'accès aux médicaments sur le marché belge est le remboursement par l'assurance maladie-invalidité obligatoire (INAMI).

Néanmoins, les ATMP sont souvent des produits coûteux, et il est fréquent qu'ils n'aient pas suffisamment démontré qu'ils valent vraiment leur prix élevé.

Comme pour de nombreux autres traitements innovants, **la totalité des 8 ATMP disponibles en Belgique ont fait l'objet d'accords confidentiels (*Managed entry agreements* ou **MEA**)** entre le titulaire de l'AMM et l'INAMI. Ceci permet aux patients d'y avoir accès, mais sans aucune transparence quant au coût pour la société.

Les prix officiels (les prix sous MEA ne sont pas publics) des CAR-T remboursés en Belgique s'élèvent à 300.000-350.000 euros environ (p.ex. pour le Kymriah[®], utilisé dans certains types de leucémie). Trois ATMP remboursés affichent des prix officiels supérieurs à 2 millions d'euros (celui du Zolgensma[®], utilisé pour le traitement d'une maladie musculaire rarissime, s'élève à environ 2 millions d'euros, celui le Libmeldy[®], utilisé dans une maladie génétique rare, à environ 3 millions d'euros et celui de l'Upstaza[®], utilisé dans maladie génétique rarissime, à environ 3,7 millions d'euros) (voir tableau 1 du rapport scientifique).

Dans certains cas, à l'initiative de l'entreprise, une **collaboration** entre plusieurs (petits) pays de l'UE et des négociations conjointes sur les prix ont permis d'assurer le remboursement de médicaments ATMP. En mars 2024, l'**initiative BeNeLuxA** a par exemple permis le remboursement du médicament de thérapie génique Libmeldy[®], qui n'est pas commercialisé en Belgique. Pour être **remboursé** par l'INAMI, les patients doivent se faire soigner dans un centre étranger (à Utrecht, Paris, Tübingen, Milan ou Manchester).

De plus amples informations sur l'initiative BeNeLuxA sont disponibles sur <https://beneluxa.org/>.



5.1.3. Procédures d'accès précoce et rapide

En mai 2024, la Belgique a approuvé de nouvelles procédures pour rendre possible un accès précoce et rapide aux médicaments innovants.^h Toutefois, aucun arrêté d'exécution n'est encore disponible au moment de la rédaction de ce rapport. La procédure existante de remboursement dite 'early temporary reimbursement' ne fonctionnait pas dans la pratique et a donc été rendue plus attrayante d'un point de vue procédural, administratif et financier.

Les entreprises peuvent toucher un forfait des autorités si elles mettent ces produits à disposition. L'accès précoce porte sur la période qui précède l'obtention de l'AMM et est limité aux médicaments faisant l'objet d'un programme d'usage compassionnel (CU) ou d'un programme d'urgence médicale (MNP) repris dans la liste des besoins médicaux non rencontrés de l'INAMI. Par ailleurs, il existe désormais une nouvelle possibilité d'accès rapide au remboursement pour certains médicaments bien précis dès le moment où ils ont obtenu l'autorisation de l'EMA. Ce système permet de couvrir la période entre l'obtention de l'AMM et la décision de remboursement.

5.1.4. Fonds spécial de solidarité

Un autre moyen d'obtenir un remboursement est de faire appel au Fonds spécial de solidarité. Ce fonds permet à des patients individuels souffrant d'affections très graves de bénéficier, sous certaines conditions, d'une intervention financière dans certains services médicaux non remboursés et particulièrement onéreux. Les médicaments encore expérimentaux ne sont pas éligibles.

Les ATMP Strimvelis® et Zolgensma® ont déjà été remboursés aux patients par ce biais.

^h Loi du 12 mai 2024 modifiant la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités coordonnée le 14 juillet 1994, en ce qui concerne la modernisation des procédures de remboursement en vue d'un accès rapide et durable aux médicaments, *M.B.* 21 mai 2024.

5.2. Par le biais d'essais cliniques

Selon les informations de l'AFMPS, **67 essais cliniques avec des ATMP** ont été notifiées en Belgique (période 2021 - 2023). Entre-temps, plusieurs d'entre elles ont déjà été interrompues (p.ex. en raison d'un effet insuffisant, d'un financement insuffisant ou du recrutement de patients dans d'autres pays).

La plupart de ces essais cliniques ont un promoteur commercial (grande firme pharmaceutique ou petite société de biotechnologie, voir l'annexe 1.2 du rapport scientifique) et recrutent dans plusieurs hôpitaux belges.

Seules sept de ces essais cliniques ont un promoteur non commercial, dont cinq sont des acteurs académiques. Ces derniers ont reçu un soutien financier des autorités publiques ou d'une organisation à but non lucratif (p.ex. Kom op tegen Kanker, la Fondation contre le Cancer ou le Anticancer Fund).

5.3. Par le biais d'une exemption hospitalière

5.3.1. Conditions d'octroi d'une exemption hospitalière en Belgique

L'arrêté royal du 8 janvier 2017 dresse la liste des **conditions** pour bénéficier d'une exemption hospitalière (EH) en Belgique.ⁱ Le demandeur doit d'abord soumettre un **dossier** à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), qui examine si les conditions sont remplies et si le rapport bénéfice-risque du médicament est positif dans ce cas spécifique. **Toutes les données pertinentes disponibles** concernant la **qualité, la sécurité et l'efficacité** des ATMP doivent figurer dans le dossier. Le **Ministre de la Santé** (ou son délégué) décidera finalement de l'octroi de l'EH.

ⁱ Arrêté royal du 8 janvier 2017 relatif à l'exemption hospitalière pour les médicaments de thérapie innovante, *M.B.* 1^{er} mars 2017



La Belgique impose les conditions suivantes pour l'obtention d'une EH:

- **Être préparé en Belgique.** La préparation des ATMP n'est pas limitée aux hôpitaux, ce qui signifie qu'elle peut également être effectuée dans un établissement (agrée) externe ;
- **Être préparé selon une prescription médicale individuelle et sur commande pour un malade déterminé;**
- **Être utilisé dans un hôpital belge sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin.** L'importation et l'exportation d'ATMP sous HE n'est donc pas possible (bien que ce point soit actuellement à l'examen dans le cadre de la révision de la loi européenne sur les médicaments);
- Être préparé de façon non routinière ;
- **Être produit conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF),** et distribué dans le respect des bonnes pratiques de distribution des médicaments.
- Disposer d'un **système de pharmacovigilance et de traçabilité.**

5.3.2. Quand l'EH est-elle refusée en Belgique ?

En vertu de la législation belge, l'EH est refusée si :

- L'ATMP **a déjà obtenu une AMM ou une EH** et est disponible pour les patients qui seraient traités dans le cadre de l'EH. Il n'est pas explicité dans le texte actuel si le terme « disponible » vise uniquement la disponibilité du produit sur le marché belge, ou aussi l'existence d'un remboursement.
- Les patients peuvent être inclus dans un **essai clinique** avec le même médicament ;
- Les patients peuvent être inclus dans un **programme d'usage compassionnel (CU) ou un medical need programme (MNP)** portant sur le même produit.

- Le même produit **n'a encore jamais été administré à des sujets humains.**

Vous trouverez de plus amples informations à ce sujet à la Section 6.4.1. du rapport scientifique.

5.3.3. Une seule EH octroyée

Une seule EH a été octroyée en Belgique depuis l'introduction de cette possibilité légale en 2017. Elle a été accordée en 2019 à Novadip Biosciences, une spin-off de l'UCL et de l'hôpital universitaire Saint-Luc, qui n'est donc pas une institution académique.

Cette EH a été retirée par l'AFMPS en 2024, lorsqu'un essai clinique avec le même médicament a été approuvé en Belgique. Il a en effet été estimé que les patients pouvant être traités dans le cadre de l'EH pourraient désormais être inclus dans cet essai clinique. Les détails de cette EH (nombre de patients, dossiers cliniques, effets indésirables, etc.) ne sont pas publics.

5.3.4. Remboursement des ATMP dans le cadre de l'EH

En Belgique, les ATMP sous HE **ne sont pas remboursés de façon structurelle**. En effet, le trajet de remboursement classique via l'INAMI (Commission de Remboursement des Médicaments) n'est possible que pour les produits qui ont obtenu une AMM. Une partie des frais d'hospitalisation (p.ex. frais de séjour, honoraires médicaux) est toutefois prise en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Une possibilité (théorique) pour obtenir le remboursement d'un ATMP sous EH est le recours au **Fonds Spécial de Solidarité (FSS)**.

Celui-ci évaluera toutefois chaque cas individuel, en examinant notamment, dans le cas d'un ATMP sous EH utilisé pour le traitement d'une maladie rare, si ce traitement est reconnu par les experts médicaux comme étant l'approche spécifique à appliquer pour cette maladie (à côté d'un certain nombre d'autres conditions). Ceci sous-entend notamment que la phase expérimentale doit être clôturée.



En règle générale, le Collège des Médecins-Directeurs (CMD), qui évalue la demande, attend qu'il y ait eu au moins une étude de phase III. Chaque demande étant examinée individuellement, il n'y a toutefois pas de règle générale. En outre, le FSS se concentre spécifiquement sur des pathologies et indications rares, pour lesquelles la réalisation d'essais cliniques à grande échelle est difficile par définition. Il n'est pas rare que le CMD intervienne pour des traitements ayant fait l'objet d'un nombre limité d'essais cliniques, mais dont le niveau d'expertise est reconnu par des « instances médicales faisant autorité ».

A ce jour aucune demande de remboursement d'un ATMP sous EH n'a encore été introduite auprès du Fonds Spécial de Solidarité.

Le financement des ATMP en cours de développement dans un cadre académique peut, conformément à l'article 56 de la loi sur l'assurance maladie obligatoire, être fixé dans le cadre d'une **convention entre l'INAMI et le centre spécialisé**. De cette manière, une intervention peut être prévue pour un groupe de patients et des conditions peuvent être imposées pour le rapportage et l'évaluation scientifiques.

6. ENSEIGNEMENTS DE TROIS PROJETS DE DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUE EN COURS

6.1. Introduction

Les acteurs académiques sont généralement réticents à assurer eux-mêmes le développement clinique dans un stade plus avancé et à demander eux-mêmes l'autorisation de mise sur le marché. Actuellement, toutes les AMM portant sur des ATMP sont donc détenues par des acteurs commerciaux, la seule exception étant la Fondazione Telethon en Italie (voir ci-dessous).

Néanmoins, il existe des exemples de développements académiques qui démontrent que la poursuite du développement clinique en vue de la commercialisation d'un ATMP n'est pas impossible. Les initiatives ambitieuses menées à l'étranger que nous exposons ci-dessous en sont la preuve. Certaines leçons peuvent d'ailleurs être tirées de ces exemples concernant la stratégie de développement.

6.2. Thérapie cellulaire par lymphocytes d'infiltration tumorale (TIL) – Pays-Bas

6.2.1. Qu'est-ce que la thérapie par lymphocytes d'infiltration tumorale ?

La thérapie cellulaire par lymphocytes d'infiltration tumorale (*tumor-infiltrating lymphocytes* ou TIL) est une forme d'immunothérapie utilisant une culture de lymphocytes T prélevés chez le patient lui-même afin de renforcer son système immunitaire dans son combat contre la tumeur.



6.2.2. Exemption hospitalière après des résultats d'étude favorables

Entre 2014 et 2022, un consortium universitaire composé du *Nederlands Kanker Instituut* (NKI) et du *Centre for Cancer Immune Therapy* danois a mené un essai clinique randomisé pour étudier l'efficacité du traitement par TIL chez 168 patients atteints d'un cancer de la peau métastatique inopérable en comparaison avec celle d'un traitement déjà autorisé, l'ipilimumab. Ce projet a été financé à hauteur de 8 634 000 euros (en partie grâce à des dons et à un budget de 6,2 millions d'euros accordé par le *Zorginstituut Nederland* (ZiN) dans le cadre du programme *Veelbelovende zorg*).

L'étude a permis de constater que le traitement par TIL permettait d'allonger la survie des patients sans progression de leur cancer. A la suite de cette étude le NKI a obtenu début 2023 une EH pour l'utilisation des TIL, sous certaines conditions, chez des patients atteints d'un mélanome à un stade avancé. Le traitement par TIL étant aussi efficace et pas plus cher que l'alternative autorisée, le *Zorginstituut Nederland* a décidé de lui accorder le remboursement.

Des recherches s'intéressent de longue date aux TIL pour le traitement du cancer mais, à l'époque de l'étude académique néerlandaise et de l'EH, aucune thérapie TIL commerciale n'était encore disponible sur le marché pour les cancers de la peau. Début 2024, la société américaine lovance a obtenu une autorisation accélérée aux États-Unis pour une thérapie TIL ciblant la même indication. La firme a également déposé une demande d'AMM pour le marché européen en juin 2024. Si ce produit commercial devient disponible sur le marché néerlandais, la législation nationale actuelle impose de mettre fin à l'EH. La législation n'est toutefois pas parfaitement claire quant au sens à donner au terme « disponible ».

6.2.3. Création d'une entité à but non lucratif pour l'enregistrement et l'AMM

L'organisation à but non lucratif KWF Kankerbestrijding a accordé une subvention de 3,86 millions d'euros au NKI pour préparer le dossier de demande d'AMM et étudier les possibilités de commercialisation à un prix équitable.

Pour faciliter l'obtention d'une AMM pour le produit académique, l'intention des institutions impliquées est de créer une entité à but non lucratif qui détiendra l'AMM. À l'heure d'écrire ces lignes (fin 2024), celle-ci n'existait pas encore.

Le titulaire de l'AMM ne produira pas lui-même les TIL, mais se chargera du contrôle des données, des obligations de pharmacovigilance et de toutes les autres responsabilités d'un titulaire d'AMM vis-à-vis de l'EMA. Il accordera des licences pour la production des TIL selon des conditions garantissant un prix équitable et organisera le transfert de la technologie vers des hôpitaux académiques qualifiés, selon un modèle de production « *point-of-care* ».

6.3. Thérapie CAR-T ARI-0001 – Espagne

6.3.1. Que sont les CAR-T

L'ARI-0001 (varnimcabtagene autoleucl) a été développé à l'*Hospital Clínic de Barcelona* (Espagne). Il s'agit d'une immunothérapie CAR-T destinée au traitement de certains cancers du sang. Le CAR désigne un récepteur antigénique chimérique (*Chimeric Antigen Receptor*), une protéine qui est ajoutée aux lymphocytes T en laboratoire pour les aider à reconnaître et à attaquer des cellules cancéreuses spécifiques.



6.3.2. Exemption hospitalière après des résultats d'étude favorables

La sécurité et l'efficacité de cet ATMP ont été investiguées dans une étude de phase I chez des patients atteints de cancers du sang (principalement des leucémies lymphocytaires aiguës (LLA)). Cette étude a servi de base à l'EH, obtenue en février 2021 pour le traitement des patients atteints de LLA âgés de plus de 25 ans.

Cette indication n'était pas couverte par les produits commercialisés en Espagne. En outre, ces CAR-T préparés localement pourraient provoquer des effets secondaires moins sévères et ne nécessitent pas de longs transports.

Le prix et le remboursement dans le cadre de cette EH ont fait l'objet d'un accord avec le ministère espagnol de la santé en juin 2021. Les patients qui ne remplissent pas les critères d'éligibilité pour l'EH peuvent, en Espagne, introduire une demande d'utilisation compassionnelle.

L'essentiel du financement provient notamment du crowdfunding et de fonds caritatifs.

Encadré 1 – Exemple d'une CMO publique en Espagne (Creatio)

Creatio est ce que l'on appelle une *contract manufacturing organisation* (CMO), une structure spécialisée dans la fabrication de médicaments et d'autres produits biotechnologiques. Elle fait partie de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Barcelone. Cette collaboration permet à Creatio d'utiliser les ressources de l'université et de travailler en étroite collaboration avec divers instituts de recherche et hôpitaux pour le développement de thérapies cellulaires et géniques. Elle a également conclu des contrats avec des entreprises privées.

En 2023, 34 % de son budget provenait de projets privés et 66 % de projets publics.

Creatio a joué un rôle crucial dans le développement des CAR-T par l'hôpital public de Barcelone, en fournissant des matières premières (lentivirus produit dans des installations de production conformes aux BPF) et en mettant à disposition son expertise translationnelle.

6.3.3. Soutien de l'EMA et développement ultérieur

ARI-001 a été le premier projet sélectionné par l'EMA pour son « pilote » destiné aux développeurs d'ATMP académiques et non commerciaux. Ceux-ci bénéficient par ce biais d'un soutien accru, sous la forme d'une guidance tout au long du processus réglementaire et d'un soutien afin d'optimiser le développement de thérapies prometteuses pour des besoins médicaux non rencontrés.

Pour la poursuite du développement et la préparation de la demande d'AMM un partenariat public-privé a été créé. Terafront Farmatech (51 % privé, 49 % public) est une société dans laquelle les secteurs public et privé ont investi respectivement 36,7 et 38,2 millions d'euros, soit un capital initial total de près de 75 millions d'euros. Le conseil d'administration inclut des représentants des secteurs public et privé.

Cette coopération s'inscrit dans le cadre du plan stratégique espagnol pour la relance économique et la transformation (PERTE) pour des soins de santé de pointe. Les projets PERTE font partie du plan de relance de l'UE.

Dans ce type de cas, si une transaction est réalisée dans des conditions identiques, les autorités publiques et les opérateurs privés se trouvant dans des situations similaires et partageant le même niveau de risque et les mêmes rendements (transaction « *pari passu* »), on peut conclure que l'intervention publique ne confère pas d'avantage économique, mais qu'elle s'effectue dans les conditions du marché. Dans ce cas, aucune aide d'État n'est accordée.



6.4. Thérapie génique Strimvelis – Italie

La Fondazione Telethon est une grande fondation italienne qui finance la recherche sur des maladies génétiques rares.

Le Téléthon a financé le développement académique de la thérapie génique Strimvelis par l'Institut de thérapie génique San Raffaele. Ce médicament est indiqué pour le traitement du déficit immunitaire combiné sévère dû à un déficit en adénosine désaminase (DICS-ADA), lorsqu'aucun de donneur de cellules souches adéquat n'est disponible.

En 2010, la licence du Strimvelis a été octroyée à GlaxoSmithKline (GSK), qui a obtenu l'AMM en 2016 et l'a transférée à la société néerlandaise Orchard Therapeutics en 2018. En 2022, cette dernière a toutefois renoncé à commercialiser le Strimvelis, jugé économiquement non viable.

En juillet 2023, l'AMM a été transférée à la Fondazione Telethon. Grâce à une clause figurant dans le premier accord de licence entre Telethon et GSK, les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire n'ont toutefois pas dû être rachetés et ont été restitués automatiquement au détenteur initial (Telethon).

Le fait qu'une organisation sans but lucratif soit titulaire d'une AMM est une situation assez unique, mais qui démontre que des organisations non commerciales peuvent jouer un rôle crucial dans la mise à disposition durable de thérapies vitales, en particulier lorsque les acteurs commerciaux estiment que ce n'est pas viable d'un point de vue commercial. Pour devenir titulaire d'une AMM, la Fondazione Telethon a mis en place un département scientifique spécifique. C'est également elle qui met le personnel à disposition pour gérer la pharmacovigilance.

6.5. Leçons utiles

Les trois exemples ci-dessus présentent un certain nombre de caractéristiques communes.

6.5.1. La présence d'un besoin médical

Le développement académique du Strimvelis a été initié pour traiter une pathologie très rare pour laquelle aucun ATMP commercial n'était disponible. L'industrie s'est d'abord montrée intéressée et a commercialisé le produit, avant de renoncer (défaillance du marché).

En Espagne, il n'existait aucun CAR-T pour les patients adultes ; le seul produit commercial disponible (Kymriah®) s'adressait uniquement aux enfants et aux jeunes adultes (de moins de 25 ans).

À l'époque du développement académique des TIL aux Pays-Bas, aucune alternative commerciale n'était disponible. Cela pourrait toutefois changer à l'avenir, puisque comme indiqué ci-dessus, l'industrie vient d'introduire une demande d'AMM en Europe.

6.5.2. Expertise académique

Dans les trois exemples, les fondements scientifiques des thérapies étaient déjà connus du monde académique (ce qui signifie aussi qu'il n'y avait pas d'obstacles majeurs touchant aux droits de propriété intellectuelle). Sur la base de ces notions, des preuves précliniques et cliniques de haute qualité ont pu être produites dans le cadre d'essais cliniques non commerciaux.

Les trois équipes académiques ont développé une expertise poussée tout à fait unique. Elles travaillaient toutes les trois dans un centre reconnu, avec des scientifiques de premier plan. Des installations conformes aux BPF étaient disponibles grâce aux investissements de l'institution académique, parfois avec l'aide financière des autorités et d'organisations à but non lucratif.



6.5.3. Financement et soutien

Un soutien et un financement robustes des autorités (et du secteur caritatif) ont eu une importance cruciale tout au long du processus.

Dans les deux premiers cas, les autorités ont participé partiellement au financement des essais cliniques et de l'EH. Le Strimvelis est par ailleurs aujourd'hui remboursé par plusieurs autorités européennes.

L'un des principaux défis de ce type de projet est de s'assurer de disposer de l'expertise réglementaire nécessaire, en ce compris les connaissances nécessaires pour mener les bons essais et soumettre un dossier de demande d'AMM. Les CAR-T ont pu profiter de contacts facilités avec les autorités compétentes (pilote de l'EMA, gouvernement espagnol). Le Strimvelis a bénéficié du soutien et du financement d'une organisation sans but lucratif de premier plan dotée d'une grande expertise juridique et financière. C'est également l'organisation à but non lucratif qui détient l'autorisation de mise sur le marché, et non l'hôpital lui-même.

6.5.4. L'exemption hospitalière en tant que voie d'accès

Pour les CAR-T en Espagne et les TIL aux Pays-Bas, une EH a été accordée suite aux essais cliniques initiaux pour permettre le traitement des patients à l'hôpital (après une étude de phase I pour les CAR-T, et après une étude de phase III pour les TIL). L'EH a également été utilisée pour le Strimvelis (après AMM).

6.5.5. Une entité distincte comme titulaire de l'AMM

Les développeurs des TIL et des CAR-T veulent introduire leur demande d'AMM par l'intermédiaire d'une entité distincte, et pas directement par le biais de l'institution académique ou de l'hôpital.

7. DÉFIS POUR LE DÉVELOPPEMENT D'ATMP PAR LES ACTEURS ACADÉMIQUES EN BELGIQUE

7.1. Introduction

Notre analyse de la littérature et les trois exemples étrangers montrent que le monde académique évolue, et est parfois en mesure de réaliser les dernières étapes de la recherche sur un ATMP, de le mettre à la disposition du patient par le biais d'une EH et de se rapprocher d'une AMM.

Nous avons déjà identifié un certain nombre d'**obstacles** qui ralentissent voire entravent cette évolution, dont notamment **une réglementation complexe et pas toujours adaptée, ainsi que des ressources et connaissances insuffisantes** pour les gérer les phases avancées du développement et de la production.

Les institutions académiques belges sont aussi confrontées à des **défis** spécifiques, que nous examinerons ci-dessous.

7.2. Différentes interprétations de l'exemption hospitalière

Pour obtenir une EH dans notre pays, un produit doit remplir un certain nombre de conditions, que nous avons déjà énumérées à la Section 5.3.1. La demande d'EH doit être introduite auprès de l'AFMPS.

Les acteurs académiques estiment que les règles belges pour l'obtention d'une EH sont beaucoup trop restrictives par rapport à celles qui s'appliquent dans d'autres pays européens. Notre consultation des parties prenantes révèle toutefois que les académiques et l'AFMPS ont des **interprétations différentes** de la législation :



- Les acteurs académiques pensent que les données relatives à l'utilisation d'un ATMP sous EH ne peuvent pas être utilisées pour une publication scientifique. L'AFMPS comprend la situation autrement. Selon l'Agence, les données recueillies dans le cadre de l'EH peuvent également être utiles pour la mise sur pied d'essais cliniques et l'obtention d'une AMM, bien que leur « force probante » soit différente que celle des données issues d'essais cliniques (randomisés).
- Les acteurs académiques s'inquiètent du fait que l'EH n'est pas possible lorsqu'il existe une alternative sous licence commerciale. Cette interdiction ne s'applique toutefois qu'aux produits identiques et pas, par exemple, s'ils utilisent des procédés différents (p.ex. vecteurs différents) ou que les indications ne sont pas les mêmes.
- Les conditions de l'EH prévoient également que le produit ne peut pas être utilisé de façon routinière. Cela signifie, entre autres, qu'il ne peut être administré qu'à un nombre limité de patients. Les acteurs académiques observent que, dans un petit pays comme le nôtre, il n'est donc pas intéressant d'investir dans une installation de production conforme aux BPF, si c'est uniquement pour produire un produit sous HE. Comme le caractère non routinier doit être évalué au cas par cas, l'AFMPS souligne qu'une consultation directe peut clarifier les choses.

7.3. Absence d'un plan global axé sur les besoins et financement fragmenté

Il existe actuellement plusieurs sources de financement belges pour le développement académique d'ATMP, principalement via les associations caritatives de lutte contre le cancer et les autorités régionales (et communautaires) chargées du développement économique, de la recherche et de l'innovation. Cela se fait souvent en combinaison avec des fonds européens.

BioWin^j et le Département de la Recherche et du Développement technologique du SPW Économie, Emploi et Recherche wallon financent plusieurs projets d'ATMP dans lesquels sont impliqués 26 partenaires, pour un budget total de 81 millions d'euros. Environ 60 % de cette somme provient du gouvernement et 40 % de bailleurs de fonds privés. Les pôles d'innovation Biowin et Medvia ont commencé à collaborer pour financer des projets communs (y compris concernant les ATMP)^k.

Un autre exemple est RegMed XB, une initiative néerlandaise-flamande dans le domaine de la médecine régénérative, qui vise à créer des partenariats public-privé. Elle met notamment à disposition des installations et une expertise translationnelle. Le volet flamand (représenté par RegMed XB Flanders VZW) est financé à hauteur de 15 millions d'euros par le *Vlaams Departement Economie, Wetenschap en Innovatie*.

Le FNRS en Communauté Française et le Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) financent également tous les deux des recherches académiques en lien avec les ATMP.

Cependant, il n'y a pas de programme de financement au niveau fédéral dédié aux ATMP (ni via la compétence de santé publique ni via la politique scientifique ou les investissements stratégiques).

^j BioWin est une organisation sans but lucratif wallonne qui soutient la recherche et l'innovation dans les domaines biopharmaceutique, des technologies médicales et de la santé numérique.

^k Depuis mai 2024, BioWin, le pôle santé de Wallonie, et Medvia, le pôle d'innovation santé de Flandre, ont signé un partenariat stratégique pour collaborer autour d'un pôle ATMP belge, notamment par le biais d'appels à projets communs.



En raison des conditions liées aux financements régionaux (le plus importants en termes de montants), le financement actuellement disponible pour le développement d'ATMP **visé principalement à promouvoir des partenariats public-privé** ayant un impact positif sur l'environnement économique et scientifique en général.

Il n'existe toutefois pas de plan structuré impliquant les différentes entités et l'État fédéral pour aligner ces investissements sur les besoins de santé publique dans leur ensemble.

7.4. Besoin d'une plus grande expertise translationnelle au niveau des pouvoirs publics et des acteurs académiques

Une étape particulièrement délicate du développement d'un ATMP, que ce soit pour les acteurs académiques ou pour leurs bailleurs de fonds, est d'évaluer la faisabilité de la thérapie qu'ils souhaitent développer et financer, en ce compris son bénéfice potentiel pour les patients. L'évaluation et l'optimisation de projets de recherche translationnelle complexes exigent une expertise multidisciplinaire – une expertise scientifique, bien sûr, mais aussi une bonne connaissance des règles de production et de la réglementation pertinente pour les étapes ultérieures du développement et du marché.

Cette expertise translationnelle devrait également recouvrir, au minimum, une connaissance du droit de la propriété intellectuelle et des aides d'État, ainsi qu'une expertise couvrant les différents aspects des soins de santé (règles relatives aux produits, HTA, etc.).

En raison de l'importance du soutien des pouvoirs publics, il est important que les autorités stimulent un développement socialement responsable des ATMP, et donc qu'elles développent une expertise en matière de licence sur les inventions qu'elles financent (voir 8.1.2).

À l'heure actuelle, cette expertise multidisciplinaire est toutefois fragmentée entre les administrations fédérales et celles des entités fédérées. Les TTOs (*Technology transfer offices*) et les unités d'essais cliniques (CTUs) liées aux acteurs académiques belges disposent également d'une expertise considérable, mais principalement dans le domaine du transfert de licences à des partenaires commerciaux. L'expertise qui serait nécessaire au

financement et au soutien de projets de développement académiques d'ATMP est donc encore largement fragmentée.

7.5. Défis d'une production conforme aux BPF

7.5.1. Des installations coûteuses

Dans l'UE, tous les fabricants d'ATMP doivent détenir une autorisation de fabrication incluant un certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF). En Belgique, c'est l'AFMPS qui délivre certificat après une inspection positive.

Les BPF constituent la norme de qualité la plus élevée pour la fabrication de médicaments. Elles recouvrent tous les aspects de la production, de la distribution et même de la formation des employés. La traçabilité des produits doit être garantie à tout moment.

Une installation conforme aux BPF nécessite des investissements importants en équipements et en bâtiments (entre 6 et 14 millions d'euros, d'après les experts belges), ainsi qu'un personnel possédant une grande expertise. Tout ceci rend la production d'ATMP extrêmement coûteuse et contribue à leur prix de vente élevé.

Vous trouverez dans le tableau 4 du rapport scientifique un aperçu des installations de production d'ATMP en Belgique. La majorité d'entre elles, y compris celles qui relèvent de l'industrie, ne sont certifiées que pour produire des ATMP destinés à la recherche (comprenez, à la réalisation d'essais cliniques).

Deux hôpitaux universitaires (UZ Gent et CHU Liège) possèdent la certification BPF pour la production de médicaments de thérapie cellulaire et/ou génique, mais là aussi uniquement à des fins de recherche.

D'après les experts que nous avons consultés, un moyen de compenser les coûts d'utilisation et d'entretien élevés de ces installations est d'éviter de les sous-utiliser. C'est la raison pour laquelle les acteurs académiques



travaillent également en tant que CDMO pour des partenaires/projets publics et privés^l.

Il existe également en Belgique un certain nombre d'installations de production privées conformes aux BPF. Il s'agit toutefois d'un secteur en constante évolution, avec des expansions significatives, mais aussi des fermetures et des rachats.

Plusieurs autorités ont déjà investi dans diverses installations. Anicells, qui était à l'origine une CMO^m académique au sein de l'UA-UZA, est aujourd'hui devenue une CDMO privée distincte financée par les autorités provinciales, par VLAIOⁿ (Flandre, programme FEDER^o) et, dans une moindre mesure, par un fonds d'investissement privé (Hermes). Plus récemment, le FEDER a également alloué un budget pour agrandir les installations GMP de l'UZGent.

7.5.2. Défis et opportunités de la production décentralisée d'ATMP dans les centres académiques

La plupart des ATMP sont produits sur un site central – actuellement surtout aux États-Unis pour les CAR-T. Dans certaines situations, la production doit toutefois être organisée plus près des patients, ce qui signifie qu'elle doit se faire sur plusieurs sites (c'est par exemple le cas pour les ATMP ayant une courte durée de conservation, lorsque la congélation n'est pas possible).

Une production plus décentralisée suscite un grand intérêt, l'exemple ultime étant la production point-of-care^p.

La production décentralisée des ATMP s'accompagne à la fois **d'opportunités et de défis** pour les acteurs académiques. **D'un côté**, elle peut améliorer l'accessibilité pour les patients en limitant le temps nécessaire pour le transport et les coûts qui y sont associés. Les traitements sont ainsi plus accessibles, en particulier dans les zones reculées. En favorisant les partenariats, elle stimule aussi la collaboration et l'innovation, avec à la clé un meilleur partage des connaissances et plus d'avancées sur le terrain.

D'un autre côté, les défis aussi sont non négligeables. Le respect des bonnes pratiques de fabrication et d'autres exigences réglementaires peut être complexe et nécessiter des ressources considérables. Le maintien d'une qualité constante sur plusieurs sites décentralisés représente un autre défi conséquent, et impose de disposer de systèmes robustes pour le contrôle de la qualité. En outre, les coûts et les exigences d'une infrastructure de production décentralisée peuvent être importants et nécessiter des investissements considérables. Un certain nombre d'essais cliniques portant sur la production décentralisée de CAR-T^q sont actuellement en cours en Belgique (voir les études annexe 1.2 du rapport scientifique).

^l Contract Development and Manufacturing Organisation. Les CDMO mettent à disposition leurs installations de fabrication et leurs connaissances spécialisées contre rémunération.

^m Contract Manufacturing Organisation. Ces organisations sont spécialisées dans la fabrication de médicaments et d'autres produits biotechnologiques. Une CMO se concentre uniquement sur la fabrication, contrairement à une CDMO, qui propose à la fois le développement et la fabrication.

ⁿ L'Agence flamande pour l'innovation et l'entrepreneuriat, une organisation publique qui soutient et finance l'innovation et l'entrepreneuriat.

^o Fonds européen de développement régional : l'accent est mis sur l'économie et implique un cofinancement d'environ 50 à 60 %. Le reste du financement du projet doit provenir d'autres sponsors (publics ou privés).

^p Processus de production qui a lieu sur le lieu même où les soins sont dispensés.

^q Les lymphocytes CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*) sont fabriquées et administrées dans ou à proximité de l'environnement de soins où le patient est traité, par exemple dans un hôpital.



8. COMMENT PROMOUVOIR LE DÉVELOPPEMENT ACADÉMIQUES D'ATMP EN BELGIQUE ?

Dans les sections précédentes, nous avons abordé les défis auxquels sont confrontés les développeurs académiques d'ATMP en Belgique. Dans cette section, nous essayons de proposer **quelques pistes** pour les relever et promouvoir ainsi en Belgique les ATMP développés par le monde académique.

Les modèles académiques de développement et de mise à disposition des ATMP nécessitent avant tout un financement public conséquent, des règles claires et une bonne organisation des ressources et de l'expertise, ancrés dans une politique de santé claire.

8.1. Soutien financier des autorités

Une première difficulté consiste à assurer la disponibilité de **suffisamment de ressources financières stables** durant une période suffisamment longue pour que les produits dont le potentiel se confirme puissent être développés (de la recherche préclinique à la mise à disposition des patients). Ceci nécessite des budgets suffisamment importants.

Un financement substantiel de la part des États membres de l'UE^r, allant au-delà de la recherche fondamentale, impose de réaliser une analyse approfondie des priorités et de la faisabilité, des aides d'État, ainsi que des garanties supplémentaires que le fruit de la recherche financée par des moyens publics soit et reste disponible et abordable pour la société (par le biais de clauses dans les contrats).

8.1.1. Analyse des aides d'État

En tout état de cause, tout financement public doit tenir compte des principes relatifs aux aides d'État.

Dans le cadre d'une analyse des aides d'État, la première question à se poser est de savoir si l'aide publique peut être considérée comme une aide d'État. La législation européenne **définit les aides d'État** sur la base de **quatre critères**. (1) Le bénéficiaire est-il une entreprise ? (2) La mesure procure-t-elle un avantage sélectif ? (3) La mesure est-elle susceptible de fausser la concurrence ? (4) L'aide provient-elle de l'État ?

Les aides publiques qui ne sont pas considérées comme des aides d'État ne doivent pas être notifiées ou approuvées au préalable par la Commission européenne.

A l'inverse, une future mesure de soutien **qui répond aux critères d'une aide d'État** doit être notifiée au préalable à la Commission européenne pour approbation.

Dans certains cas, le soutien public **aux institutions et infrastructures de recherche** n'est pas considéré comme une aide d'État, comme le mentionne l'Encadrement européen des aides d'État à la recherche, au développement et à l'innovation (2022/C 414/01).

De même, dans certaines circonstances, le soutien de l'État aux « **services d'intérêt économique général** » ne sera pas considéré comme une aide d'État. L'existence manifeste d'une défaillance du marché peut servir à démontrer que le développement d'un ATMP est un service d'intérêt économique général.

^r Le soutien public par le biais de subventions de la Commission européenne n'est pas considéré comme une aide d'État.



Encadré 2 – Défaillances du marché dans le secteur des ATMP

On parle de défaillance du marché lorsque ce dernier ne fonctionne pas de manière optimale pour répondre aux besoins de la société. Il s'agit d'un phénomène fréquent dans l'industrie pharmaceutique actuelle. Une population de patients souvent très limitée, une grande complexité, une évidence scientifique difficile et longue à générer et des coûts de développement souvent très importants peuvent être des facteurs qui découragent les investissements privés dans le développement des ATMP. En conséquence, le marché pharmaceutique peut manquer d'efficacité dans certains domaines et ne pas générer de résultats optimaux en termes de développement et de mise à disposition des ATMP.

Voici quelques exemples possibles de défaillances du marché dans le domaine des ATMP :

1. Retrait du marché en raison d'un manque de remboursement et de rentabilité économique
2. Absence de traitements efficaces pour répondre à d'importants besoins de santé non rencontrés dans une maladie (très) rare en dépit de nombreux incitants
3. Efficacité démontrée uniquement dans une sous-population, alors que d'autres sous-populations n'ont aucune option thérapeutique

La Commission européenne analyse les défaillances de marché au cas par cas.

Il est illégal de ne pas notifier une aide d'État soumise à l'obligation de notification. La Commission européenne peut enquêter sur ces aides de sa propre initiative, y compris après leur versement. Si cette enquête aboutit à la conclusion qu'il y a une aide d'État illégale, l'autorité publique concernée doit demander à l'institution bénéficiaire de lui restituer le montant versé.

Il existe toutefois des exceptions à l'obligation de notification, notamment pour les aides d'État bénéficiant du **Règlement général d'exemption par catégorie (Règlement (UE) n°651/2014)**.

Les aides notifiées font ensuite l'objet d'une analyse de compatibilité auprès de la Commission européenne. Une aide est compatible si elle ne fausse pas la concurrence entre les entreprises sur le marché unique européen. La Commission européenne évalue les aides au moyen de différents instruments et cadres analytiques, et examine notamment l'existence d'une défaillance du marché.

En conclusion, la nature des activités pour lesquelles l'aide est accordée, la qualification des parties bénéficiaires et le montant de l'aide affectent la complexité et le résultat de l'analyse des aides d'État.

En général, on peut toutefois partir des principes suivants :

- Dans certaines circonstances, il peut exister des arguments plaidants pour que l'aide au développement d'ATMP soit considérée comme le financement de **services d'intérêt économique général**, ce qui lui permet de bénéficier à un régime d'aides d'État plus flexible.
- Les aides publiques **à la recherche et aux infrastructures** ne posent en règle pas de problèmes majeurs, et ne sont considérées comme des aides d'État que dans un nombre limité de cas. Le soutien à de tels projets ne doit être notifié à la Commission européenne qu'à titre exceptionnel.
- Le soutien octroyé aux **activités économiques des institutions académiques, y compris le soutien à la commercialisation d'ATMP**, nécessite une évaluation minutieuse des aides d'État. Dans la plupart des cas, ce soutien sera considéré comme une aide d'État qui doit être notifiée à la Commission européenne.



Encadré 3 – 30 millions d'euros de financement public pour une étude comparative sur les cellules CAR-T aux Pays-Bas

Le [Zorginstituut Nederland \(ZIN\) finance à hauteur de 30 millions d'euros une étude comparative](#) visant à déterminer si l'efficacité (et le rapport coût-efficacité) des cellules CAR-T produites selon un modèle de production « *point-of-care* » est supérieur à celui des CAR-T commerciaux (Yescarta) qui sont remboursées aux Pays-Bas, chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules récurrent ou réfractaire.

L'une des conditions de ce financement est l'existence d'une défaillance du marché démontrée. Le traitement étudié doit également être sûr et efficace.

Le *Zorg Instituut Nederland* finance à la fois les activités de soins de santé et de recherche, qui relèvent de deux régimes d'aides d'État différents – celui des services d'intérêt économique général pour les activités de soins et celui du Règlement général d'exemption par catégorie pour les activités de recherche.

Les services d'intérêt économique général (SIEG) sont des services essentiels qui revêtent une grande importance pour la société, mais qui ne sont pas suffisamment fournis par le marché. On peut citer comme exemples les transports publics, les soins de santé et la fourniture d'énergie. Les États membres décident librement quels sont les services qu'ils considèrent comme des SIEG. Le régime des SIEG prévoit un certain nombre de conditions moyennant lesquelles le soutien public octroyé aux entreprises pourvoyeuses de SIEG ne constitue pas une aide d'État ou est compatible avec le marché intérieur. Si ces conditions sont remplies, ces aides publiques sont exemptées de l'obligation de notification à la Commission européenne.

Le Règlement général d'exemption par catégorie (RGEC) (Règlement (UE) n°651/2014) permet aux États membres de l'UE d'accorder des aides d'État sans l'approbation préalable de la Commission européenne, sous réserve du respect de certaines conditions.

8.1.2. Octroi de licences socialement responsables et stratégies en matière de propriété intellectuelle

Lorsqu'un financement public est accordé pour financer les recherches et le développement de médicaments, des conditions supplémentaires peuvent être imposées en termes d'accessibilité, de disponibilité et d'accessibilité financière des médicaments issus (en partie) de cette recherche. Lorsque le fruit de travaux de recherche financés par des moyens publics est par la suite cédés sous licence à un acteur commercial, ces conditions pourraient favoriser la disponibilité du produit final.

Ces conditions d'octroi de licences « socialement responsables » font l'objet d'une attention accrue dans la sphère politique et sont également imposées par certains bailleurs de fonds. Il s'agit des clauses prévues dans un accord ou une loi qui garantissent que la recherche financée par des fonds publics soit et reste disponible et abordable pour la société. Dans le cadre d'Horizon Europe, l'initiative « *Innovative Health* » impose par exemple de telles conditions (selon une formulation toutefois relativement souple); des dispositions similaires sont parfois aussi imposées par des institutions philanthropiques privées telles que la Fondation Gates. Aux Pays -Bas, la Fédération néerlandaise des centres médicaux universitaires (NFUMC) et en Belgique, le Conseil interuniversitaire flamand, ont également formulé des principes généraux visant à préserver l'intérêt public dans le contexte des technologies sous licence.

Imposer le respect de ces conditions n'est toutefois pas une mince affaire, la définition d'un « prix abordable » ou la manière dont l'accessibilité d'un produit devrait être évaluée n'étant pas clairement établies. En outre, la part de la recherche financée par des fonds publics dans la création du produit final est très difficile à déterminer.

D'autres conditions peuvent également être imposées, par exemple des clauses « *anti-shelving* » (utilisées pour Strimvelis), qui accordent au donneur de licence (p.ex. une autorité publique ou une institution académique) le droit de transférer les droits de propriété intellectuelle à une autre partie (ou de les reprendre lui-même) si le preneur de licence ne met pas à disposition la technologie financée ou mise au point.



Dans chaque situation, les conséquences de telles conditions doivent être étudiées de manière approfondie en raison de leur impact potentiel sur le secteur de la recherche et sur les collaborations avec les acteurs commerciaux.

8.2. Améliorer le parcours d'exemption hospitalière

Bien que le texte définitif de la nouvelle loi européenne sur les médicaments ne soit pas encore connu, il pourrait résoudre une partie des problèmes actuels liée à l'HE.

Il est évident que l'exemption hospitalière ne peut pas être utilisée à tort et à travers et que, comme toute exemption, elle doit être appliquée de manière restrictive, conformément à l'objectif général de protection de la santé humaine de la législation européenne.

Au niveau belge, les malentendus qui circulent dans le monde académique concernant les conditions d'obtention d'une EH en Belgique (voir Section 7.2) démontrent le besoin d'un point de contact accessible et de conseils transparents de la part de l'AFMPS. Il existe déjà une possibilité de contacter l'AFMPS, mais il faudrait promouvoir son utilisation active. La concertation préalable avec l'Inspection néerlandaise des soins de santé et de la jeunesse, au cours de laquelle les autorités examinent avec le candidat demandeur si une EH est possible, offre à cet égard un exemple intéressant.

L'AFMPS devrait aussi clarifier quel accompagnement il propose déjà à l'heure actuelle pour les demandes d'EH.

8.3. Dialogue et échange de connaissances

8.3.1. Avec le soutien des pouvoirs publics

Il n'est pas toujours évident, pour les acteurs académiques, de s'y retrouver dans la législation complexe et en constante évolution qui régit les demandes d'essai clinique, d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement des ATMP. Un **dialogue précoce et accessible** avec les autorités belges et régionales compétentes peut les y aider.

En ce qui concerne les aspects scientifiques, plusieurs avis scientifiques sont disponibles au niveau de l'UE et de la Belgique, et leur utilisation devrait être encouragée.

Comme mentionné plus haut, l'expertise translationnelle existe mais elle est largement fragmentée au niveau belge. Idéalement, elle devrait être davantage mise en commun au niveau national afin de fournir des conseils plus efficaces.

Des initiatives (p.ex. EATRIS) existent déjà au niveau de l'UE pour faciliter la translation vers le patient. Vous trouverez un aperçu de cette initiative dans le rapport scientifique.

8.3.2. Entre acteurs académiques

L'échange de connaissances entre les acteurs académiques devrait également être encouragé.

Les processus de production n'étant généralement pas rendus publics, il est difficile pour les acteurs académiques d'apprendre des pratiques existantes. L'initiative néerlandaise [DARE-NL](#) rassemble des chercheurs universitaires néerlandais et belges à des fins d'échange d'informations entre centres universitaires et d'harmonisation de procédures spécifiques pour la production d'ATMP conformément aux directives des BPF.

La mise en place et le maintien d'une installation conforme aux BPF n'est peut-être pas non plus nécessaire dans chaque centre universitaire ou hôpital.

C'est la raison pour laquelle plusieurs parties prenantes ont suggéré de créer une plateforme sans but lucratif pour le développement d'ATMP, qui réunirait toutes les parties prenantes (industrie et acteurs académiques) et serait soutenue par les autorités (comme par exemple le modèle ATMP Sweden en Suède, voir Sections 8.4 et 9 du rapport scientifique).

Une telle plateforme pourrait également être limitée au monde académique (voir Section 8.4. du rapport scientifique).



Cette initiative pourrait aider le secteur à s'organiser en fonction des points forts de chaque établissement (p.ex. l'UGent pour l'ARNm, l'UZA pour les cellules dendritiques, l'UZLeuven pour la recherche sur les vecteurs AAV).

Pour passer à une installation de production conforme aux BPF, il faut non seulement investir dans l'équipement, mais aussi former et soutenir les employés concernés. À cet égard, les programmes de formation conventionnels proposés par les universités, les instituts de recherche ou les administrations présentent généralement certaines lacunes. Le master en ingénierie pharmaceutique créé récemment, ainsi que les centres de formation spécifiques pour les ATMP (ViTalent) peuvent y contribuer.

9. CONCLUSION

Les ATMP sont des thérapies prometteuses, mais dont la disponibilité est instable. Souvent, leur développement est interrompu dès le stade de la recherche ou plus tard en raison d'une défaillance du marché, même s'ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et ont été commercialisés. En outre, la plupart des médicaments de ce type sont extrêmement coûteux pour les assureurs des soins de santé, et il arrive que leur valeur ajoutée thérapeutique ne puisse pas être suffisamment démontrée. De ce fait, les ATMP n'arrivent pas toujours jusqu'aux patients malgré des premiers résultats prometteurs.

Pour remédier à ce problème, l'idée d'explorer des modèles financés par des moyens publics est dans l'air depuis plusieurs années. Ceci permettrait au monde académique de poursuivre le développement d'ATMP à des stades plus avancés, éventuellement en collaboration avec l'industrie ou les organisations caritatives. Le recours à l'exemption hospitalière pourrait également être encouragé et soutenu. L'objectif ultime est de mettre davantage d'ATMP à la disposition des patients avec des besoins thérapeutiques non rencontrés, à un coût acceptable.

Malgré l'intérêt croissant des financeurs publics (principalement régionaux) et des organisations à but non lucratif pour les projets ATMP, l'innovation bien présente et les partenariats solides avec l'industrie, un développement accru d'ATMP académiques se heurte en Belgique à un certain nombre d'obstacles :

- **Une fragmentation importante des possibilités (et conditions) de financement public**, en raison de la dispersion des compétences en matière de recherche, de développement économique (et d'innovation) et de santé. Ceci complique la mise en place d'un financement public cohérent, efficace et durable pour financer tout le trajet de développement de projets ATMP.
- **Une expertise dispersée** entre les différents bailleurs de fonds publics concernant la législation, les aspects HTA, les aides d'État, la défaillance du marché, le droit de la propriété intellectuelle et d'autres aspects translationnels.



- Des possibilités de concertation sous-utilisées et des ambiguïtés concernant l'**interprétation nationale de l'exemption hospitalière**
- L'absence d'approche conjointe des acteurs universitaires et des bailleurs de fonds publics pour encourager le **développement socialement responsable des ATMP (par le biais de clauses de licence** ou d'autres mécanismes)

Les recommandations ci-dessous visent à apporter une solution aux obstacles susmentionnés et à promouvoir le développement d'ATMP dans notre pays.



■ RECOMMANDATIONS^s

RECOMMANDATIONS SUR LES MESURES DE SOUTIEN ET DE FINANCEMENT PUBLIC

Aux autorités fédérales et fédérées responsables de la santé, des affaires sociales, de la recherche et de l'innovation, de l'éducation, de la politique économique et de la politique scientifique :

1. **Définir des priorités communes** en tenant compte des défaillances du marché et des besoins liés à la santé des patients et de la société. Pour cela, assurer une **coordination régulière** entre les différentes autorités compétentes (soins de santé, recherche et innovation, éducation, politique économique et politique scientifique) autour du développement des médicaments ATMP, en mettant l'accent sur les trajets académiques.
2. Inscrire les priorités identifiées sur la **liste des besoins médicaux non rencontrés de l'INAMI**.
3. **Réduire la fragmentation du financement de la R&D** afin de créer un budget plus adéquat pour l'ensemble du processus de développement des ATMP, y compris pour les stades de développement avancés.
4. Envisager un **programme de financement des études comparatives d'efficacité** avec les médicaments ATMP **pour les acteurs académiques et les organisations sans but lucratif** (comme par exemple le programme de subvention des soins prometteurs aux Pays-Bas).
5. Vu la complexité de la matière et le morcellement de l'expertise, **prévoir pour les acteurs académiques des conseils accessibles et précoces concernant la faisabilité du projet** (conseils scientifiques, OGM, évaluation de la propriété intellectuelle, analyse réglementaire, description des exigences éventuelles en matière d'HTA et des possibilités de remboursement, analyse des aides d'État), accessible via une **porte d'accès unique** qui coordonne l'expertise disponible au niveau des différentes autorités.
6. Coupler le financement public à des conditions claires, dont notamment :
 - a. une **évaluation préalable de la faisabilité** (voir recommandation 5) ;
 - b. des conditions garantissant **l'accessibilité et le cout abordable**, telles que des clauses anti-shelving et socialement responsables (également dans le contexte 'des partenariats public-privé).

^s Le KCE reste seul responsable des recommandations.



RECOMMANDATION SUR LA COOPÉRATION ENTRE LES INSTITUTIONS ACADÉMIQUES

Aux institutions académiques

7. Assurer une coopération active entre les institutions académiques, notamment en ce qui concerne la soumission de demandes de financement conjointes, la réalisation conjointe d'essais cliniques, l'utilisation des installations et une approche commune en matière de clauses de licence anti-shelving et socialement responsables.

RECOMMANDATIONS SUR L'EXEMPTION HOSPITALIÈRE (EH)

Au législateur européen et à la Commission européenne, dans le cadre de la révision de la législation européenne sur les médicaments :

8. Harmoniser au niveau de l'UE :
 - a. la charge de preuve clinique et non clinique minimale pour l'autorisation de l'EH ;
 - b. les règles de transparence pour l'utilisation de l'EH ;
 - c. les exigences de traçabilité et de pharmacovigilance pour les produits sous EH ;
 - d. les lignes directrices de l'UE pour soutenir les autorités nationales dans la mise en œuvre de normes de BPF équivalentes pour les ATMP préparés localement ;
 - e. l'utilisation transfrontalière exceptionnelle de l'EH en Europe pour les besoins médicaux non rencontrés.
9. Prévoir au niveau de l'UE :
 - a. une obligation de révision périodique de l'EH
 - b. une obligation d'obtenir un avis positif du comité d'éthique (pour garantir le consentement éclairé du patient)
 - c. que les données collectées dans le cadre de l'EH puissent être utilisées pour les dossiers de demande d'AMM en complément des données recueillies dans le cadre d'études cliniques.
10. Lors des discussions sur la définition de concepts tels que « besoins spéciaux », « besoins non rencontrés » et « besoins médicaux non rencontrés » (y compris dans le contexte spécifique de l'EH), tenir compte du cadre NEED, afin que les besoins des patients et de la société soient pris en compte.

**À l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé**

11. Promouvoir la possibilité de concertations informelles préalables concernant l'EH. L'[approche de l'IGJ néerlandais](#) peut servir d'exemple.
12. Publier sur la page web actuelle consacrée à l'EH les interprétations concrètes des conditions de l'EH (notamment en ce qui concerne les notions de « même médicament » et d' « utilisation non routinière »), sur l'exemple [des conseils de classification du CAT](#) (*Committee for Advanced Therapies*).



COLOPHON

Titre :	Développement académique de médicaments de thérapie innovante (ATMP) en Belgique : considérations juridiques et stratégiques – Synthèse
Auteurs :	Céline Pouppez (KCE), Jolyce Bourgeois (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Imgard Vinck (KCE)
Superviseur senior :	Irina Cleemput (KCE)
Facilitateur de projet :	Els Van Bruystegem (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Gudrun Briat (KCE); Emily Van Coolput (KCE)
Relecture :	Mattias Neyt (KCE), law firm Quinz
Experts externes :	Audrey Beaujean (AFMPS – FAGG – Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), Claire Beuneu (AFMPS – FAGG), Raphael Biset-Bentchikou (RIZIV – INAMI – Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering – Institut national d’assurance maladie-invalidité), Tim Desmet (UGent, techtransfer), Christophe Duguet (AFM – Téléthon), Esther Duurkoop (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Pays-Bas), Sébastien Engelen (law firm Contrast), Karin Froidbise (FAGG – AFMPS), Jean-Luc Golnez (FAGG – AFMPS), Sarah Goossens (FAGG – AFMPS), Ana Hidalgo-Simon (LUMC – Leids Universitair Medisch Centrum, reNEW consortium, Pays-Bas), Pachalia Koufokotsiou (European Commission, DG Health), Christophe Lahorte (FAGG – AFMPS), Frank Luyten (UZ Leuven, RegMedXB), Ingrid Maes (Inovigate), Susan Mathijsen (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Pays-Bas), Harald Moonen (ZonMw, Pays-Bas), Valentin Mutemberezi (RIZIV – INAMI), Eulalia Olesti (Hospital Clinic Barcelona, Espagne), Ton A.J. Rabelink (LUMC, Pays-Bas), Frédéric Revah (Généthon), Hedi Schelleman (Zorginstituut Nederland, Pays-Bas), Yuri Souwer (Zorginstituut Nederland, Pays-Bas), Nele Steens (FAGG – AFMPS), Barbara Stubbe (FAGG – AFMPS), Manon Thamin (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, France), Marc Van De Castele (RIZIV – INAMI), Inneke Van De Vijver (RIZIV – INAMI), Nick Van Gelder (FAGG – AFMPS), Bart Vandekerckhove (UGent, CellGenTherapies), Johan Van Eldere (European Alliance of Academic Hospitals), Sarah Varea (Hospital Clinic de Barcelona, Espagne), Gilbert Verbeken (Militair Hospitaal Koningin Astrid), Hans Vincke (FAGG – AFMPS)
Stakeholders :	Gudrun Antoons (UGent – Universiteit Gent), Etienne Baudoux (CHU de Liège), Zwi Berneman (UZA – Universitair Ziekenhuis Antwerpen), Xander Bocquet (Biowin), Guy Buyens (Antikankerfonds), Donald Carchon (VLAIO – Agentschap Innoveren & Ondernemen), Nathalie Cools (Universiteit Antwerpen, Anicells), Veronique Daniëls (KU Leuven), Els De Coster (Stichting tegen Kanker), Maxime De Laere (UZA), Cynthia Deghellinck (Departement Economie, Wetenschap en Innovatie, Vlaamse Overheid), Desmond Barry (Innovative Health Initiative), Kathleen D’hondt (Departement Economie, Wetenschap en Innovatie, Vlaamse Overheid), Marc Doods (UZ Leuven), Thierry Ferain (Biowin), Isabelle Francois (Medvia), Bart Geers (KU Leuven), Rik Gijsbers (KU Leuven), Vinciane Grimard



(Cabinet du Ministre de l'Economie et Vice-Président du Gouvernement wallon), François Jouret (CHU de Liège), Hsin-Yu Kuo (EuroGCT – European Consortium for Communicating Gene and Cell Therapy Information), Nathalie Lambot (pharma.be – Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie), Veronique Le Ray (Stichting tegen Kanker), Robrecht Lembrechts (Kom op tegen Kanker), Philippe Lewalle (HUB – Hôpital universitaire de Bruxelles, Institut Jules Bordet), Phaedra Locquet (KU Leuven), Evelien Nauwelaerts (RIZIV – INAMI), Bart Neyns (UZ Brussel), Diane-Estelle Ngatchou-Djomo (LUSS – Ligue des usagers des services de santé), Sofia Oliveira Ribeiro (ULB – Université libre de Bruxelles), Sylvie Ponchaut (Biowin), Suzy Renckens (Biowin), Evy Reviers (ALS Liga Belgium), Ward Rommel (Kom op tegen Kanker), Jolien Roovers (Departement Economie, Wetenschap en Innovatie, Vlaamse Overheid), Sandra Tuyaeerts (VUB – Vrije Universiteit Brussel, UZ Brussel), Ludivine Verboogen, Karim Vermaelen (UGent), Hanne Wouters (pharma.be)

Validateurs externes :

Alessandro Aiuti (Vita Salute San Raffaele Università, Italie), Aaron Kesselheim (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Etats-Unis d'Amérique), Koen Verhoef (NKI – Nederlands Kanker Instituut, Pays-Bas)

Remerciements :

Nous tenons à remercier les personnes suivantes pour leur contribution à l'étude : Anna Couturier (EuroGCT – European Consortium for Communicating Gene and Cell Therapy Information), Virginie De Wilde (HUB), Koen Debackere (UZ Leuven), Charles Denonne (FAGG – AFMPS), Jean-Jacques Dereze (UZ Leuven), Bart Geers (UZLeuven), Frederik Gelaude (UZ Leuven), Ana Hidalgo-Simon (LUMC, Pays-Bas), Isabelle Huys (KU Leuven), Lien Lybaert (Persomed), Charline Maertens (KCE), Lydie Meheus (Anticancerfund), Nathalie Meuleman (HUB), Harald Moonen (ZonMw, Pays-Bas), Ton A.J. Rabelink (LUMC, Pays-Bas), Kris Thielemans (VUB), Marcos Timon (AEMPS – Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, Espagne)

Intérêts déclarés KCE:

Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires.

Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.



Intérêts déclarés externes :

Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine ATMP. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.

Layout :

Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

30 janvier 2025

Numéro de projet :

2023-02-HSR

Domaine :

Health Services Research (HSR)

MeSH :

Cell- and Tissue-Based Therapy, Genetic Therapy, Pharmaceutical Preparations, Drug Development, European Union, Hospitals, Organizations, Nonprofit

Classification NLM :

QU 300 Biochemistry

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal :

D/2024/10.273/70

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Poupez C, Bourgeois J, Hulstaert F, Vinck, I. Développement académique de médicaments de thérapie innovante (ATMP) en Belgique : considérations juridiques et stratégiques – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2024. KCE Reports 396Bs. D/2024/10.273/70.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.
<https://doi.org/10.57598/R396BS>