

SÉNAT DE BELGIQUE

SESSION DE 2012-2013

9 JUILLET 2013

**Opportunités et défis des thérapies
innovantes**

RAPPORT

DU GROUPE DE TRAVAIL
« OPPORTUNITÉS
ET DÉFIS DES THÉRAPIES
INNOVANTES »
FAIT À LA COMMISSION DES AFFAIRES
SOCIALES
PAR
M. DU BUS DE WARNAFFE

Annexe

Voir :

Documents du Sénat :

5-1917 - 2012/2013 :

N° 1 : Rapport.

Ce document n'est pas disponible en version papier.

BELGISCHE SENAAAT

ZITTING 2012-2013

9 JULI 2013

**Kansen en uitdagingen verbonden aan
innoverende therapieën**

VERSLAG

VAN DE WERKGROEP
« KANSEN EN UITDAGINGEN
VERBONDEN AAN
INNOVERENDE THERAPIEËN »
AAN DE COMMISSIE VOOR DE SOCIALE
AANGELEGENHEDEN
UITGEBRACHT DOOR
DE HEER DU BUS DE WARNAFFE

Bijlage

Zie :

Stukken van de Senaat :

5-1917 - 2012/2013 :

Nr. 1 : Verslag.

Dit stuk is niet op papier beschikbaar.

Cette annexe contient les rapports des auditions et échanges de vues suivantes :

	Pages
1. Réunion du 19 juin 2012	4
— Prof. Em. Jean-Jacques Cassiman, Centrum menselijke Erfelijkheid, KULeuven	4
2. Réunion du 10 juillet 2012	21
— Professeur Catherine Verfaillie, Departement Ontwikkeling en Regeneratie, Eenheid Embryo en Stamcellen, KULeuven;	22
— Professeur Pierre Vanderhaeghen, Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire (IRIBHM), ULB	30
3. Réunion du 19 septembre 2012	39
— Mme Claire Beuneu et M. Belaïd Sekkali, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	39
4. Réunion du 6 novembre 2012	50
— M. Eric Halioua, Promethera Biosciences;	50
— M. Christian Homsy, <i>Cardio3 BioSciences</i> ;	52
— Mme Annie Hubert, Managing Partner, ESAH Biopharma Consulting;	54
— M. Mike de Leeuw et Mme Nancy Veulemans, <i>Beta Cell NV</i> ;	57
— M. Wilfried Dalemans, <i>TiGenix NV</i> ;	61
— M. Enrico Bastianelli, <i>Bone Therapeutics</i>	64
5. Réunion du 27 novembre 2012	70
— Mme Cathy Plasman, Secretary General Belgian Biotechnology Industry Organisation;	70
— Mme France Fannes, <i>BIOWIN</i> ;	74
— Mme Ann De Beuckelaer, <i>FlandersBio</i> ;	76
— M. Michel Goldman, Innovative Medicines Initiative (IMI);	80
— M. Stefaan Van der Spiegel, Substances of Human Origin, European Commission.	83
6. Réunion du 11 décembre 2012	90
— M. Frie Niesten, Mme Evelyn Macken, M. Gustaaf Nelis, Mme Els De Baerdemaeker et M. Chris Van Hul, représentants du Collège intermutualiste national (CIN);	90
— Professeur Katelijne De Nys, présidente de la Commission de remboursement des médicaments, INAMI.	97

Deze bijlage bevat het verslag van volgende hoorzittingen en gedachtewisselingen :

	Blz.
1. Vergadering van 19 juni 2012	4
— Professor Em. Jean-Jacques Cassiman, Centrum Menselijke Erfelijkheid, KULeuven	4
2. Vergadering van 10 juli 2012	21
— Professor Catherine Verfaillie, Departement Ontwikkeling en Regeneratie, Eenheid Embryo en Stamcellen, KULeuven;	22
— Professor Pierre Vanderhaeghen, Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM), ULB.	30
3. Vergadering van 19 september 2012	39
— Mevrouw Claire Beuneu en de heer Benaïd Sekkali, Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.	39
4. Vergadering van 6 november 2012	50
— De heer Eric Halioua, Promethera Biosciences;	50
— De heer Christian Homsy, <i>Cardio3 Biosciences</i> ;	52
— Mevrouw Annie Hubert, Managing Partner, ESAH Biopharma Consulting;	54
— De heer Mike De Leeuw en mevrouw Nancy Veulemans, <i>Beta Cell NV</i> ;	57
— De heer Wilfried Daelemans, <i>TiGenix NV</i> ;	61
— De heer Enrico Bastianelli, <i>Bone Therapeutics</i>	64
5. Vergadering van 27 november 2012	70
— Mevrouw Cathy Plasman, Secretary General Belgian Biotechnology Industry Organisation;	70
— Mevrouw France Fannes, <i>BIOWIN</i> ;	74
— Mevrouw Ann De Beuckelaer, <i>FlandersBio</i> ;	76
— De heer Michel Goldman, Innovative Medicines Initiative (IMI);	80
— De heer Stefaan Van der Spiegel, Substances of Human Origin, European Commission.	83
6. Vergadering van 11 december 2012	90
— De heren Frie Niesten, Chris Van Hul en Gustaaf Nelis en de dames Evelien Macken en Els De Baerdemaeker, vertegenwoordigers van het Nationaal Intermutualistisch College (NIC);	90
— Professor Katelijne De Nys, voorzitter van de Commissie tegemoetkoming geneesmiddelen, RIZIV.	97

7. Réunion du 5 mars 2013	106	7. Vergadering van 5 maart 2013	106
— M. Koenraad Vandenoude, expert au cabinet de Mme Laurette Onkelinx, vice première ministre et ministre des Affaires sociales et de la Santé publique	106	— De heer Koenraad Vandenoude, expert op het kabinet van mevrouw Laurette Onkelinx, vice-eerste-minister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid.	106
8. Réunion du 26 mars 2013	118	8. Vergadering van 26 maart 2013	118
— Mmes Lia Le Roy et Betty Ryckaert <i>Werkgroep hersentumoren VZW</i> ;	118	— De dames Lia Le Roy en betty Ryckaert, <i>Werkgroep hersentumoren VZW</i> ;	118
— Mmes Ingrid Jageneau et Lut De Baere, <i>RaDiOrg.be (Rare Diseases Organisation)</i> ;	123	— De dames Ingrid Jageneau en Lut De Baere, <i>RaDiOrg.be (Rare Diseases Organisation)</i> ;	123
— Mme Ilse Weeghmans, Vlaams Patiëntenplatform VZW;	125	— Mevrouw Ilse Weeghmans, Vlaams Patiëntenplatform VZW;	125
— M. Charles van der Straten Waillet, <i>Belgian Brain Council</i>	130	— De heer Charles van der Straten Waillet, <i>Belgian Brain Council</i>	130

I. Réunion du 19 juin 2012

1. EXPOSÉ DU PROFESSEUR JEAN-JACQUES CASSIMAN, CENTRUM VOOR MENSELIJKE ERFELIJKHEID, KULEUVEN

Le professeur Cassiman commence par souligner qu'il n'est pas facile de dresser un tableau synoptique des évolutions dans le très vaste domaine des nouvelles thérapies, ce qui signifie qu'il ne pourra s'attarder que brièvement sur chaque point.

Une série de questions et de problèmes peuvent d'emblée être soulevés : l'acharnement thérapeutique qui peut être dû à la disponibilité de nouvelles thérapies, les choix qui devront être opérés en matière de santé publique, le droit au traitement, d'une part, et le droit au remboursement des frais médicaux, d'autre part, le maintien intégral ou partiel de la solidarité inhérente au principe de l'assurance maladie, même le choix de la fin de vie, tout cela ne peut être dissocié des évolutions dans le domaine des nouvelles thérapies.

Bien qu'il soit évidemment plus aisé d'énumérer les problèmes que de les résoudre, il est clair qu'il faudra répondre à la plupart des questions.

Il va sans dire que nous assistons à une révolution au niveau des connaissances et de la technologie, révolution qui concerne de nombreux domaines.

— les secteurs de la génétique (1) et de la génomique (2), sont en pleine révolution;

— En outre, beaucoup de choses bougent au niveau de l'accessibilité dans les domaines suivants :

- les médicaments orphelins;
- la thérapie cellulaire;
- la thérapie génique;
- la mise au point d'appareils médicaux utilisés au cours d'un traitement (« *medical devices* »), par exemple les dispositifs d'injection d'insuline en fonction des besoins de l'organisme;
- la médecine personnalisée qui est une combinaison des différents traitements;

(1) Génétique : science de l'hérédité.

(2) Génomique : l'étude de l'ensemble du génome des organismes vivants.

I. Vergadering van 19 juni 2012

1. UITEENZETTING DOOR PROFESSOR JEAN-JACQUES CASSIMAN, CENTRUM MENSELIJKE ERFELIJKHEID, KULEUVEN

Het is volgens professor Cassiman een hele opdracht om een panoramisch zicht te geven van wat er in het domein van de nieuwe therapieën gebeurt. Het domein is zeer breed, wat betekent dat hij overal relatief snel zal moeten over gaan.

Er kunnen onmiddellijk een reeks vragen en problemen opgeworpen worden : de therapeutische hardnekkigheid die het gevolg kan zijn van de beschikbaarheid van nieuwe therapieën, de keuzes die zullen moeten gemaakt worden in de volksgezondheid, het recht op behandeling enerzijds en het recht op terugbetaling van de kosten van de behandeling anderzijds, het gehele of gedeeltelijke behoud van de solidariteit van de ziekteverzekering, zelfs de keuze van het levenseinde kan niet worden losgekoppeld van wat er zich precies ontwikkelt op het gebied van nieuwe therapieën.

De problemen opsommen is natuurlijk veel gemakkelijker dan ze oplossen. Het is echter duidelijk dat er een antwoord zal moeten komen op de meeste vragen.

Er kan zonder enige twijfel gesteld worden dat we een revolutie meemaken in de kennis en technologie. Deze bestrijkt heel wat domeinen.

— zo is de revolutie volop bezig in de genetica (1) en de genomica (2),

— er beweegt bovendien veel inzake de toegang en betaalbaarheid in de domeinen van :

- de weesgeneesmiddelen;
- de celtherapie;
- de gentherapie;
- de ontwikkeling van medische apparatuur die gebruikt wordt tijdens een behandeling (« *medical devices* »), zoals bijvoorbeeld kleine apparatuur die insuline vrijgeeft onder controle van de noden van het lichaam;
- de gepersonaliseerde geneeskunde, die een combinatie is van de verschillende behandelingen;

(1) Genetica : erfelijkheidsleer.

(2) Genomica : de studie van het gehele genoom van levende organismen.

- et la nanotechnologie, qui est une combinaison de dispositifs médicaux et d'interventions biochimiques dans l'organisme.

Le professeur Cassiman indique que l'on confond souvent santé et bien-être, c'est-à-dire le fait de se sentir bien dans sa peau, ce qui n'est pas nécessairement la même chose qu'être en bonne santé. Nombreux sont ceux qui se laissent aveugler par le premier aspect.

1.1. La révolution au niveau des connaissances et de la technologie

1.1.1. Un génome complet décodé en quelques heures pour moins de 1 000 euros

Le professeur Cassiman donne quelques exemples concrets de la révolution qui s'opère au niveau des connaissances et de la technologie. Un appareil permettant de décoder l'ADN dans sa totalité en quelques semaines et à un coût inférieur à 1 000 euros sera prochainement commercialisé. Actuellement, ce coût se situe encore entre 3 000 et 4 000 euros mais les prix s'effondrent. Un autre appareil est vendu au prix de 900 euros et fonctionnera selon le principe d'une clé USB. Il peut décoder l'ADN sur place et celui-ci peut être traité immédiatement sur un ordinateur portable. Ce n'est pas de la science-fiction, c'est déjà la réalité.

En Chine et aux États-Unis, il existe en outre des projets dans le cadre desquels des milliers d'individus peuvent décoder leur ADN, ce qui permet d'avoir une idée de l'ampleur de la variation entre les individus.

Cette variation est particulièrement importante. La technologie a en effet permis une meilleure compréhension de nos origines et plus précisément de nos origines en tant qu'homo sapiens. On estime actuellement que l'apparition de l'homo sapiens remonte à environ 150 000 à 200 000 ans. Il a en outre été montré que l'ensemble de la population mondiale a les mêmes origines. Nous sommes tous apparentés, même si, pris individuellement, les membres de la famille sont fort différents les uns des autres.

La technologie a également permis d'établir que le Néandertalien et l'homme de Denisovan de Sibérie, tous deux plus anciens que l'homo sapiens, sont entrés en contact avec celui-ci sur sa route de migration et ont entretenu des relations plus qu'amicales avec lui, ce qui a eu pour conséquence que l'on retrouve jusqu'à 5 % de traces d'ADN du Néandertalien et de l'homme de Denisovan dans l'ADN de l'homo sapiens actuel.

L'analyse ne porte pas uniquement sur l'ADN, les protéines sont elles aussi importantes. Elles sont

- en de nanotechnologie, die een combinatie is van medical devices en biochemische ingrepen in het lichaam.

Professor Cassiman merkt op dat gezondheid vaak verward wordt met « *well-being* » of het feit dat personen zich goed in hun vel voelen. Dit is niet noodzakelijk hetzelfde als in goede gezondheid zijn. Velen staren zich echter blind op het eerste aspect.

1.1. De revolutie in kennis en technologie

1.1.1. Een volledig genoom in enkele uren tijd voor minder dan 1 000 euro

Professor Cassiman geeft enkele concrete voorbeelden van de revolutie in kennis en technologie. Binnenkort komt er een toestel op de markt dat het volledige DNA in kaart kan brengen op enkele weken tijd voor een kost van minder dan 1 000 euro. Momenteel bedraagt deze kost nog 3 000 à 4 000 euro, maar de prijzen stuiken in mekaar. Een ander toestel wordt verkocht voor 900 euro en zal werken volgens het principe van een USB-stick. Het kan dan ter plaatse het DNA in kaart brengen en de verwerking ervan kan onmiddellijk op een meegebrachte computer gedaan worden. Dit is geen science-fiction, maar is al realiteit.

In China en in de Verenigde Staten bestaan bovendien projecten waarbij duizenden individuen hun DNA in kaart kunnen brengen. Dit geeft de mogelijkheid een idee te krijgen van de grootte van de variatie tussen individuen.

Deze variatie blijkt bijzonder groot te zijn. De technologie heeft immers ook toegelaten een beter begrip te krijgen van waar we komen en van onze oorsprong als homo sapiens. Dit tijdstip wordt nu gesitueerd ongeveer 150 000 à 200 000 jaar geleden. Bovendien werd aangetoond dat de ganse wereldbevolking dezelfde oorsprong heeft. Iedereen op de wereldbol is familie van mekaar, alhoewel de familieleden nochtans individueel sterk van elkaar verschillen.

De technologie heeft ook kunnen aantonen dat de Neanderthaler en de Denisovan uit Siberië, die beiden vóór de homo sapiens zijn ontstaan, in contact gekomen zijn met de homo sapiens op zijn migratieroute en er meer dan vriendelijke relaties mee hebben onderhouden. Dit heeft ertoe geleid dat in het DNA van de huidige homo sapiens tot 5 % DNA-sporen terug te vinden zijn van de Neanderthaler en Denisovan.

Niet enkel DNA wordt geanalyseerd, ook proteïnen zijn belangrijk. Zij worden gevormd op basis van

fabriquées sur la base d'informations présentes dans l'ADN. On commence à comprendre le fonctionnement de ces protéines. Il faut savoir qu'aucune protéine ne joue le rôle qui lui est propre sans interaction mais que les protéines fonctionnent en réseau. En raison de l'existence de variations individuelles au niveau de l'ADN, il y a également des variations au niveau des protéines. Les fonctions des protéines considérées individuellement peuvent donc différer. Un réseau peut être responsable d'une fonction dans la cellule tandis qu'un autre réseau se chargera d'une autre fonction. Mais, souvent, les protéines font partie de différents réseaux.

Il importe évidemment de comprendre ces réseaux et leur fonction afin de trouver de nouveaux traitements plus spécifiques que ceux qui existent à l'heure actuelle. Nous savons, par exemple, que le cancer du sein, le cancer du côlon et la leucémie sont dus à trois réseaux différents. On peut constater que ces trois réseaux ont certaines protéines en commun, ce qui laisse entrevoir la possibilité de trouver des traitements efficaces contre trois types de cancer totalement différents mais qui partagent le même mécanisme de base.

Toutes les connaissances acquises permettent de réaliser une analyse scientifique d'un seul individu. Différentes analyses permettent d'établir la composition de l'ADN, les copies de l'ADN en ARN, responsable de différentes fonctions, ainsi que leur activité ou concentration, la composition des protéines présentes, et la confirmation que l'individu a eu des infections virales à certains moments qui modifient la quantité d'ARN et la quantité ou la fonction de certaines protéines. On obtient ainsi un aperçu de ce qui se passe dans les différents types de cellule d'un individu. Ce n'est pas de la science-fiction non plus. Une publication d'il y a deux mois donne une belle illustration de ce qui est déjà possible, c'est-à-dire évaluer l'activité des protéines et de l'ARN, responsable des fonctions des cellules.

Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) est une application de cette technologie. Il existe aujourd'hui un nombre relativement important de preuves indiquant que non seulement des cellules mais aussi de l'ADN de l'enfant sont présents dans le sang de chaque femme enceinte. Il est possible d'analyser cet ADN, et certains tests sont déjà disponibles aux États-Unis pour ce faire. Ces tests permettent de déterminer de façon non invasive, c'est-à-dire sans risque pour la mère et l'enfant, si ce dernier est trisomique (trisomie 21 ou syndrome de Down) ou présente d'autres anomalies chromosomiques. Il est actuellement possible de déterminer intégralement la séquence ADN de l'enfant in utero moyennant un coût de 3 000 à 4 000 euros. Cette analyse est encore à un stade expérimental mais elle a été réalisée il y a quelques semaines aux États-Unis.

informatie die zich in het DNA bevindt. De werking van deze proteïnen wordt langzaam ontrafeld. Belangrijk om weten is dat deze proteïnen niet elk hun eigen ding doen zonder interactie, maar in een netwerk functioneren. Doordat individuele variaties bestaan op het niveau van het DNA, bestaan ze bijgevolg ook op het niveau van de proteïnen, waardoor de functies van proteïnen individueel kunnen verschillen. Een netwerk kan verantwoordelijk zijn voor één bepaalde functie in de cel, een ander netwerk is verantwoordelijk voor een andere functie in een cel. Maar in veel gevallen maken proteïnen deel uit van verschillende netwerken.

Deze netwerken en hun functie begrijpen is uiteraard belangrijk om nieuwe behandelingen te vinden die specifiek zijn dan wat momenteel bestaat. Zo weten we dat één netwerk verantwoordelijk is voor borstkanker, één voor kanker van de dikke darm en een derde voor leukemie. Er kan vastgesteld worden dat bepaalde proteïnes aan de drie netwerken gemeenschappelijk zijn, wat de mogelijkheid opent om behandelingen te vinden die effectief zijn in drie kankers die totaal verschillend zijn maar hetzelfde basismechanisme delen.

Door al deze kennis is het mogelijk een wetenschappelijke analyse te maken van één enkel individu. In functie van verschillende analyses wordt de samenstelling van het DNA aangetoond, de kopies van het DNA in RNA, verantwoordelijk voor verschillende functies en hun activiteit of concentratie, van de proteïnen die aanwezig zijn, en de bevestiging dat deze persoon op bepaalde ogenblikken virale infecties heeft gehad die de hoeveelheid RNA wijzigt en de hoeveelheid of functie van bepaalde proteïnes. Men krijgt zo een overzichtsbeeld van wat er gebeurt in de verschillende celtypen van één individu. Ook dit is geen science-fiction. Een publicatie van twee maanden geleden illustreert op een mooie manier wat nu al mogelijk is, namelijk het in kaart brengen van de activiteit van proteïnes en van RNA, verantwoordelijk voor de functies van de cellen.

Een toepassing van deze technologie is de niet-invasieve prenatale diagnose (NIPD). Er is vandaag behoorlijk wat bewijs dat in het bloed van elke zwangere vrouw niet enkel cellen van het kind terug te vinden zijn, maar ook DNA van het kind. Het is mogelijk dit DNA te analyseren, waarvoor in de Verenigde Staten reeds bepaalde tests beschikbaar zijn. Deze tests laten toe om op een niet-invasieve manier, dus zonder risico voor moeder en kind, te bepalen of het kind trisomie 21 heeft (Down syndroom) of andere chromosoomafwijkingen. Het is momenteel voor een kost van 3 000 à 4 000 euro mogelijk de volledige DNA-sequentie te bepalen van het ongeboren kind. Dit bevindt zich nog in een experimenteel stadium maar werd enkele weken geleden in de Verenigde Staten uitgevoerd.

Ce diagnostic prénatal non invasif permettrait, si on le voulait, d'effectuer ces tests chez tous les enfants in utero et de déterminer qui peut naître ou non en fonction de ce que nous souhaitons, ce qui serait une véritable pratique eugénique.

Il en va de même pour les nouveau-nés. Une série de tests sont réalisés chez chaque nouveau-né afin de dépister une série de maladies pouvant être traitées. Le peu de sang prélevé par la piqure au talon contient suffisamment d'ADN pour décoder entièrement l'ADN d'un individu. Dans quelques années, le coût de cette analyse sera vraisemblablement inférieur à 200 euros, voire à 100 euros, ce qui crée d'énormes possibilités. Il est par exemple possible de voir dans l'ADN d'un nouveau-né quelles maladies il risque de développer à un âge plus avancé.

1.1.2. Le microbiome (1)

Il faut être conscient du fait que l'ADN de notre organisme ne représente pas grand-chose par rapport à l'ADN de tous les microbes qui se trouvent à l'intérieur de notre organisme ou qui foisonnent sur notre peau. Il y a en effet des milliards de bactéries dans et sur notre corps. Il est possible aujourd'hui de faire des analyses pour découvrir de quelles bactéries il s'agit et de trouver les corrélations entre la flore bactérienne et la maladie. Une corrélation peut ainsi être établie entre certaines bactéries et la fonction ainsi que l'activité de certains médicaments. Cela jette une ombre sur tous les résultats de la pharmacogénétique (2), que le professeur Cassiman abordera par la suite dans son exposé, toutes les médications par voie orale entrant en contact avec ces bactéries qui influencent la fonction et l'activité des médicaments. Actuellement, ce domaine fait l'objet de nombreuses études qui vont jusqu'à traiter les personnes souffrant de colopathies au moyen de bactéries. Tout cela en est encore à un stade expérimental, mais des traitements à base de bactéries se font, manifestement avec succès. Ce domaine est étudié au niveau international, et quelques chercheurs belges sont également à la pointe de la recherche en la matière.

S'agissant de l'ADN, tous les gènes responsables de la synthèse de protéines représentent au maximum 2 à 3 % de l'ensemble de notre ADN. 97 % de notre ADN ne contient pas d'informations sur la synthèse de protéines, mais renferme des informations relatives au contrôle de ces gènes. Il s'agit de copies de fragments d'ADN qui assurent le contrôle de l'activité de nos gènes, c'est-à-dire que, dans certains cas, ces contrôles

Deze niet-invasieve prenatale diagnostiek zou de mogelijkheid geven, indien men dat zou willen, deze tests bij alle ongeboren kinderen uit te voeren en te determineren wie geboren mag worden en wie niet op basis van wat we wensen. Dit is een reële toepassing van eugenetica.

Hetzelfde geldt voor pasgeborenen. Elke pasgeborene wordt getest op een reeks ziekten die behandelbaar zijn. In het kleine beetje bloed dat via de hielprik wordt afgenomen bevindt zich genoeg DNA om het volledige individuele DNA in kaart te brengen. Binnen enkele jaren zal de kost daarvan waarschijnlijk minder dan 200 euro bedragen, misschien zelfs minder dan 100 euro. Dit creëert enorme mogelijkheden. Zo kan bijvoorbeeld in het DNA van een pasgeboren kind gezien worden welk risico dit kind loopt om op latere leeftijd bepaalde ziekten te ontwikkelen.

1.1.2. Het Microbioom (1)

Er mag niet uit het oog verloren worden dat het DNA van ons lichaam, in vergelijking met het DNA van alle microben die zich in en op ons lichaam bevinden, niet zo veel voorstelt. Er zijn immers miljarden bacteriën in en op het lichaam. Het is vandaag mogelijk te analyseren om welke bacteriën het gaat en de correlaties te vinden tussen bacteriële flora en ziekte. Zo kan er een correlatie vastgesteld worden tussen bepaalde bacteriën en de functie en activiteit van bepaalde geneesmiddelen. Dit plaatst een schaduw boven alle resultaten van de pharmacogenetica (2), waar professor Cassiman het later in deze uiteenzetting over zal hebben, omdat alle medicatie die oraal ingenomen wordt, deze bacteriën tegenkomen en de functie en activiteit van de geneesmiddelen door de bacteriën beïnvloed worden. Er lopen momenteel veel studies op dit gebied, die gaan tot het behandelen met bacteriën van personen die lijden aan aandoeningen van de dikke darm. Dit alles bevindt zich nog in een experimenteel stadium, maar het gebeurt en blijkt met succes. Dit domein wordt op internationaal niveau onderzocht, maar er bevinden zich ook enkele Belgische onderzoekers in de spits.

Keren we terug naar het DNA, dan komt men tot de realisatie dat alle genen die verantwoordelijk zijn voor de synthese van proteïnen, maximaal 2 à 3 % van al ons DNA vertegenwoordigen. 97 % van ons DNA bevat geen informatie over de synthese van proteïnen, maar bevat informatie over de controle van deze genen. Het zijn kopies van DNA-fragmenten die verantwoordelijk zijn voor de controle van de activiteit

(1) Microbiome: le nombre de gènes de tous les micro-organismes présents dans notre organisme.

(2) Pharmacogénétique: étude de l'influence de la constitution génétique d'une personne sur la façon dont elle réagit aux médicaments.

(1) Microbioom: het aantal genen van alle micro-organismen samen in ons lichaam.

(2) Pharmacogenetica: de studie van hoe de genetische opmaak van een persoon invloed uitoefent op de manier waarop hij reageert op geneesmiddelen.

présentent la possibilité d'entraver complètement l'activité de certains gènes.

Étant donné que la composition de l'ADN varie assez considérablement d'un individu à l'autre, cela signifie que le contrôle peut lui aussi varier fortement. La fonction d'un gène n'est donc pas nécessairement la séquence qui est retrouvée dans une analyse ADN.

L'influence des facteurs environnementaux sur la fonction des gènes commence dès le stade initial du développement de l'embryon. Il s'agit d'un effet épigénétique parce que le changement n'a pas lieu au niveau de la séquence de l'ADN mais bien au niveau du positionnement sur l'ADN de certaines molécules qui règlent l'activité de ces gènes. Nous ne sommes donc pas entièrement déterminés par nos gènes mais aussi par les influences qu'a subies notre mère au cours de sa grossesse et par celles que nous avons subies après notre naissance. L'effet épigénétique croît en effet au fur et à mesure que les années passent. Même dans le cas de jumeaux identiques, qui partagent le même ADN, il existe aujourd'hui suffisamment de preuves pour pouvoir affirmer qu'ils ne sont identiques ni au niveau de leur ADN ni au niveau épigénétique. Les différences entre les jumeaux augmenteront en outre au fil des ans, ce qui explique pourquoi les deux individus peuvent être physiquement différents et pourquoi ils évoluent différemment au cours du temps et peuvent ne pas développer les mêmes maladies.

L'épigénétique revêt une importance majeure. Elle est en outre un exemple de l'opposition entre hérédité et milieu. Nous sommes en effet le produit non seulement de nos gènes mais aussi de l'environnement dans lequel ces gènes se sont développés, avant et après la naissance.

1.2. Médecine et pharmacogénétique individualisées

Le professeur Cassiman aborde le thème de la médecine et de la pharmacogénétique individualisées. La pharmacogénétique tient compte des différences dans la composition de l'ADN qui existent entre les individus. Par exemple, certains individus décomposeront très lentement des médicaments tandis que d'autres le feront très rapidement. La vitesse de décomposition est moyenne chez la plupart des gens. La lenteur excessive de la décomposition de médicaments peut effectivement comporter des risques et causer des effets secondaires chez les personnes concernées, les médicaments étant présents dans leur organisme dans une concentration beaucoup trop élevée qui restera à ce niveau beaucoup trop longtemps. D'autres personnes décomposent le médicament trop rapidement ce qui empêche son efficacité.

van onze genen. Dit wil zeggen dat in sommige gevallen deze controles de mogelijkheid bevatten om de activiteit van bepaalde genen compleet te belemmeren.

Gelet op het feit dat de samenstelling van ons DNA nogal sterk varieert van individu tot individu, betekent dit dat ook de controle sterk kan variëren. De functie van een gen is dus niet noodzakelijk de sequentie die teruggevonden wordt in een DNA-analyse.

De invloed van omgevingsfactoren op de functie van de genen begint reeds in het beginstadium van de ontwikkeling van het embryo. Dit is een epigenetisch effect, omdat niet de sequentie van het DNA wijzigt, maar de plaatsing op het DNA van bepaalde moleculen die de activiteit van deze genen regelen. Wij zijn dus allemaal niet alleen het resultaat van onze genen, maar ook van de invloeden die onze moeder heeft ondergaan tijdens de zwangerschap en van de invloeden die we na onze geboorte hebben ondergaan. Het epigenetisch effect neemt immers toe naarmate de jaren verstrijken. Zelfs voor identieke tweelingen, die dus hetzelfde DNA hebben, bestaat vandaag voldoende bewijs om te kunnen stellen dat zij niet identiek zijn, noch op het niveau van hun DNA, noch op het epigenetisch niveau. De verschillen tussen beide zullen bovendien toenemen naarmate ze ouder worden. Dit verklaart waarom beide individuen fysiek kunnen verschillen en waarom ze in de loop der jaren anders evolueren en andere ziekten kunnen ontwikkelen.

De epigenetica is bijzonder belangrijk en is nogmaals een voorbeeld van « nature versus nurture ». Wij zijn immers niet enkel het product van onze genen, maar ook van de omgeving waarin deze genen zich ontwikkeld hebben, voor en na de geboorte.

1.2. Geïndividualiseerde geneeskunde en pharmacogenetica

Zo komt professor Cassiman tot de « personalised medicine » of de geïndividualiseerde geneeskunde en de pharmacogenetica. In de pharmacogenetica is men gestart van de individuele verschillen in de samenstelling van het DNA. Sommige individuen zullen bijvoorbeeld zeer traag geneesmiddelen afbreken terwijl andere dit zeer snel doen. Bij de meeste is de snelheid gemiddeld. Uiteraard kan het zeer traag afbreken van geneesmiddelen risico's inhouden en verantwoordelijk zijn voor nevenreacties omdat bij deze personen een bepaald geneesmiddel een veel te hoge concentratie zal hebben die veel te lang op dat niveau blijft. Bij anderen, die het geneesmiddel zeer snel afbreken, gaat het te snel waardoor het geneesmiddel niet efficiënt kan werken. Via testen vooraleer een behandeling op te starten tracht men dit te

L'on tente de dépister ces phénomènes grâce à des tests avant de lancer le traitement. Aux États-Unis, pour un nombre croissant de médicaments, il faut obligatoirement effectuer ce genre de tests avant de pouvoir les prescrire. Les effets secondaires des médicaments posent aussi un énorme problème, pas seulement économique, mais surtout pour le patient lui-même. Chaque année, des centaines de patients meurent de par le monde des suites d'effets secondaires. L'on espère que les groupes d'individus qui présentent certaines caractéristiques héréditaires pourront être mieux aidés grâce à la médecine personnalisée.

La médecine de précision, qui tient compte des effets individualisés, fait elle aussi partie des possibilités à terme. De cette manière, on ne donnera plus le même médicament à tout le monde en se bornant à adapter la dose en fonction du patient. Tout le monde subira des tests et le médicament ne sera prescrit qu'aux personnes chez lesquelles il a un effet bénéfique sans causer d'effets secondaires, ce qui permettra à terme de réaliser des économies substantielles parce que, grâce aux tests, tous les médicaments seront prescrits à bon escient. Par ailleurs, le groupe éventuel de patients chez lesquels un médicament donné pourrait avoir un effet bénéfique s'en trouvera réduit, ce qui limitera donc considérablement le marché pour ce produit.

Le professeur Cassiman formule ensuite quelques considérations à propos de la médecine personnalisée. S'il s'agit d'améliorer l'état de santé individuel d'une personne, il estime que les tests ne posent pas beaucoup de problèmes. Cependant, nombreux sont les tests réalisés qui ne sont pas validés cliniquement et pour lesquels rien n'indique qu'ils permettent effectivement une amélioration du traitement. La possibilité de déterminer des risques à partir de la composition de l'ADN, des facteurs épigénétiques combinés éventuellement au microbiome, peut conduire à une bonne prévention mais peut aussi avoir pour conséquence que pareille prévention devienne obligatoire et que le fait de négliger cette prévention devienne punissable. Il faut réfléchir à cette possibilité parce qu'elle comporte un risque. Elle est plus efficace et pourrait constituer une économie mais cela pourrait aussi avoir pour conséquence d'obliger l'ensemble de la population à se soumettre à des tests préventifs avec un risque de sanction au cas où l'aspect prévention serait négligé.

Il ressort de toutes les données disponibles que la diversité génétique est énorme, même en ne tenant compte que de la composition de l'ADN. De 0,7 % à 1 % de la composition de l'ADN, soit une brique sur cent, peut varier entre les individus, ce qui est beaucoup plus que ce que l'on escomptait. La diversité est la plus grande en Afrique parce que la population originale s'y est étendue sur l'ensemble du continent et a eu plus de temps pour produire davantage de

achterhalen. In de Verenigde Staten komen meer en meer geneesmiddelen op de markt waar dergelijke tests verplicht zijn vooraleer een geneesmiddel mag voorgeschreven worden. Ook nevenwerkingen van geneesmiddelen zijn een enorm probleem, niet enkel economisch, maar vooral voor de patiënt zelf. Elk jaar overlijden wereldwijd honderden patiënten ten gevolge van nevenwerkingen. De hoop is dat met de gepersonaliseerde geneeskunde groepen die bepaalde erfelijke karakteristieken hebben, beter geholpen zullen kunnen worden.

Ook precisiegeneeskunde, die werkt op basis van geïndividualiseerde effecten, behoort op termijn tot de mogelijkheden. Op die manier zal niet meer aan iedereen hetzelfde geneesmiddel gegeven worden, met een aanpassing van de dosis op individuele basis. Men zal iedereen testen en het geneesmiddel enkel voorschrijven aan de personen die er baat bij hebben en er geen nevenwerkingen van hebben. Dit leidt op termijn tot grote besparingen omdat er dankzij de testen geen geneesmiddelen zullen voorgeschreven worden aan wie er geen baat bij heeft of wie ernstige neveneffecten zou kunnen ontwikkelen. Anderzijds reduceert het de eventuele patiëntengroep die baat zou kunnen hebben van een bepaald geneesmiddel. De markt voor dat product wordt dus veel kleiner.

Professor Cassiman formuleert vervolgens enkele bedenkingen bij de gepersonaliseerde geneeskunde. Als het er om gaat de individuele gezondheidstoestand van een persoon te verbeteren dan meent hij dat het testen niet veel problemen stelt. Er worden echter veel testen uitgevoerd die niet klinisch gevalideerd zijn en waar dus geen evidentie voor is dat ze effectief een verbetering van de behandeling toelaten. De mogelijkheid om risico's op basis van samenstelling van het DNA te bepalen, eventueel van epigenetische factoren, eventueel gecombineerd met microbiom, kunnen leiden tot goede preventie, maar kunnen er ook toe leiden dat dergelijke preventie verplicht wordt en mogelijks tot bestraffing als de preventie niet uitgevoerd wordt. Daarover moet nagedacht worden omdat het een risico inhoudt. Het is efficiënter en zou een besparing kunnen opleveren, maar kan er ook toe leiden dat de ganse bevolking in verplichte preventie kan geplaatst worden met het gevaar op bestraffing als de preventie niet uitgevoerd wordt.

Uit alle beschikbare gegevens blijkt dat de genetische diversiteit, zelfs als alleen rekening gehouden wordt met de samenstelling van DNA, enorm groot is. 0,7 % tot 1 % van de samenstelling van het DNA, of één bouwsteen per honderd, kan verschillen tussen individuen. Dit is veel meer dan verwacht. In Afrika is de diversiteit het grootst omdat de originele bevolking zich daar over het ganse continent heeft verspreid en meer tijd heeft gehad om meer variatie in het DNA te

variations dans l'ADN. Il est également intéressant de savoir que chaque individu compte 100 à 200 fragments d'ADN présentant de graves anomalies qui sont susceptibles d'avoir de graves conséquences. Personne n'est parfait.

Si la diversité est déjà importante, elle est en outre favorisée par l'augmentation mondiale des mariages mixtes. Aux États-Unis, pratiquement 70 % de la population blanche est issue de mariages mixtes. De cette manière, la diversité ne peut que croître et l'on ne peut que s'en réjouir du point de vue génétique parce que les chances de survie s'en trouvent considérablement accrues en cas de catastrophes.

1.3. Nouveaux traitements

Les nouveaux traitements qui découlent de toutes ces nouvelles connaissances s'inspirent tout d'abord d'une meilleure connaissance de l'ADN. Il s'agit non seulement de l'ADN de l'homme, mais aussi de celui des bactéries.

À travers le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, l'Europe a pris l'initiative d'obliger chaque État membre à disposer d'un plan national relatif aux maladies rares d'ici 2013. Il s'agit des maladies qui ne touchent pas plus de cinq personnes sur 10 000. Ce plan qui prévoyait une aide aux entreprises qui mettaient au point des médicaments contre des maladies rares (avantages financiers, un monopole sur le marché durant 10 ans, une aide à la mise au point du médicament par l'Agence européenne des médicaments — EMA) a permis l'apparition de nombreux nouveaux médicaments.

Chaque année, de nouveaux médicaments orphelins sont élaborés pour quelque 5 maladies. Le coût moyen s'élève à 32 242 euros par patient et par an. La taille limitée du groupe de patients explique les coûts relativement élevés. Par ailleurs, selon les prévisions, un plafond qui s'élèvera à environ 4 à 5 % du budget des médicaments sera atteint vers 2016 en Europe, ce qui, contre toute attente, n'est pas extraordinairement haut.

Le tableau ci-joint donne quelques exemples des médicaments destinés à lutter contre certaines maladies rares qui sont héréditaires à 80 %. On est parvenu à fabriquer des protéines qui sont absentes chez les patients concernés. Grâce à cela, il est possible de travailler avec des thérapies enzymatiques de substitution de manière à aider efficacement ces patients et à pouvoir prévenir les principaux problèmes de la maladie.

realiseren. Ook interessant om weten is dat elk individu honderd tot tweehonderd DNA-fragmenten heeft met ernstige fouten die ernstige defecten kunnen geven. Niemand is perfect.

De diversiteit is al groot en wordt bovendien in de hand gewerkt door de wereldwijde toename van gemengde huwelijken. In de Verenigde Staten is bijna 70 % van de blanke bevolking afkomstig uit gemengde huwelijken. De diversiteit kan zo enkel toenemen en dit is vanuit genetisch standpunt toe te juichen omdat daardoor de kans op overleven bij catastrofes enorm toeneemt.

1.3. Nieuwe behandelingen

Nieuwe behandelingen die uit al deze kennis tevoorschijn komen zijn in eerste instantie gebaseerd op de verbeterde kennis van het DNA. Het gaat dan niet enkel om het DNA van de mens, maar ook dat van bacteriën.

Europa heeft met verordening (EG) 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen, het initiatief genomen om elke lidstaat te verplichten tegen 2013 een nationaal plan te hebben voor zeldzame ziekten. Dit zijn ziekten die niet meer dan vijf personen per 10 000 treffen. Dit plan, dat voorzag in steun voor bedrijven die geneesmiddelen voor zeldzame ziekten ontwikkelden (financiële voordelen, een monopolie op de markt gedurende tien jaar, steun in de ontwikkeling van het geneesmiddel door het EMA (*European Medicines Agency*)) heeft geleid tot heel wat nieuwe geneesmiddelen.

Elk jaar worden nieuwe weesgeneesmiddelen ontwikkeld voor ongeveer vijf ziekten. De gemiddelde kost bedraagt 32 242 euro per patiënt per jaar. De relatief hoge kosten voor deze geneesmiddelen worden verklaard door de beperkte patiëntengroep. Anderzijds zijn de voorspellingen dat rond 2016 een plafond bereikt zal worden in Europa dat rond de 4 à 5 % van het budget van de geneesmiddelen zal bedragen. Dit is, tegen de verwachting in, niet spectaculair hoog.

Bijgaande tabel geeft enkele voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, die voor 80 % erfelijke ziekten zijn. Men heeft voor deze ziekten eiwitten kunnen bereiden waar het deze patiënten aan ontbreekt. Daardoor kan met enzymvervangende therapieën gewerkt worden zodat deze patiënten efficiënt geholpen zijn en de belangrijkste problemen van de ziekte kunnen voorkomen worden.

Maladie de Gaucher	β -glucosidase	Remplacement de l'enzyme
Maladie de Fabry	α -galactosidase	Remplacement de l'enzyme
Syndrome de Hurler	α -L-iduronidase	Remplacement de l'enzyme
Maladie de Pompe	α -glucosidase	Remplacement de l'enzyme
Syndrome de Hunter	Iduronate-2-sulfatase	Remplacement de l'enzyme
Déficience de l'hormone de croissance	Hormone de croissance	Remplacement de l'hormone

Pour le coût actuel, le professeur Cassiman se base sur des données et des chiffres de l'INAMI de janvier 2012. Il en ressort que certains de ces médicaments coûtent 300 000 euros par patient et par an. Certains médicaments orphelins contre la mucoviscidose, une maladie rare assez fréquente, arrivent petit à petit sur le marché. Aux États-Unis, un médicament a été approuvé dont le coût est de 300 000 dollars par patient, lequel doit le prendre tout au long de sa vie, ce qui soulève forcément la question du financement de ce genre de médication.

Les prévisions européennes sont positives. Un plafond sera probablement atteint à partir de 2016. Il se peut, en outre, que les prix baisseront progressivement dès la commercialisation d'un médicament, ce qui n'est toutefois nullement garanti.

La Belgique a également proposé un plan en septembre 2011 (« Recommandations et propositions de mesures en vue du Plan belge pour les maladies rares »). Un budget a été prévu pour cinq mesures qui ont déjà été prises en 2010. La majorité des 42 propositions ont toutefois été mises au frigo pour des raisons budgétaires. Le professeur Cassiman espère que grâce à l'initiative en matière de maladies chroniques, qui comprennent la plupart des maladies rares, certains avantages seront disponibles pour ces patients. Il rappelle que l'Europe exige un plan national contre les maladies rares d'ici 2013.

Il y a quinze à vingt ans, le monde médical était convaincu que la thérapie génique allait résoudre tous les problèmes relatifs aux maladies génétiques, mais ce ne fut pas le cas. La thérapie génique a toutefois enregistré un nombre relativement important de succès. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de ce genre de thérapies qui ont déjà porté leurs fruits.

Ziekte van Gaucher	β -glucosidase	enzymevervanging
Ziekte van Fabry	α -galactosidase	enzymevervanging
Hurler syndroom	α -L-iduronidase	enzymevervanging
Ziekte van Pompe	α -glucosidase	enzymevervanging
Hunter syndroom	Iduronate-2-sulfatase	enzymevervanging
Groeihormoon deficiëntie	groeihormoon	hormoonvervanging

Voor de actuele kost baseert professor Cassiman zich op RIZIV gegevens en cijfers van januari 2012. Daaruit blijkt dat sommige van deze geneesmiddelen 300 000 euro kosten per patiënt per jaar. Sommige weesgeneesmiddelen voor mucoviscidose, een meer voorkomende zeldzame ziekte, komen stilaan op de markt. In de Verenigde Staten werd een geneesmiddel goedgekeurd dat 300 000 dollar kost per patiënt en deze patiënten moeten dit geneesmiddel hun ganse leven nemen. Dit roept onvermijdelijk de vraag op hoe dergelijke medicatie zal betaald worden.

De Europese verwachtingen zijn positief. Er wordt gesteld dat er een plateau bereikt zal worden vanaf 2016. Bovendien is het mogelijk dat, eenmaal een geneesmiddel op de markt komt, de prijzen geleidelijk aan zullen dalen. Daarvoor bestaat echter geen enkele garantie.

Ook België heeft een plan voorgesteld (« Aanbevelingen en voorstellen tot maatregelen voor een Belgisch Plan voor Zeldzame Ziekten ») in september 2011. Voor vijf maatregelen die reeds in 2010 werden genomen werd een budget voorzien. De meeste van de tweeënveertig voorstellen bevinden zich echter, om budgettaire redenen, in de koelkast. Professor Cassiman hoopt dat, dankzij het initiatief inzake chronische ziekten, waartoe de meeste van de zeldzame ziekten ook behoren, bepaalde voordelen beschikbaar zullen worden voor deze patiënten. Hij herinnert er aan dat Europa tegen 2013 een nationaal plan eist voor zeldzame ziekten.

Vijftien à twintig jaar geleden was de medische wereld ervan overtuigd dat gentherapie alle problemen inzake genetische ziekten zou oplossen. Dat is echter niet het geval gebleken. Gentherapie kent echter wel behoorlijk wat successen. Onderstaande tabel geeft een overzicht van dergelijke therapieën die al tot resultaten geleid hebben.

Some Gene Therapy Successes

Disorder	Disease type	Patients benefiting	First publication
X-SCID	Immunodeficiency	17/20	2000
ADA-SCID	Immunodeficiency	26/37	2002
Adrenoleukodystrophy	Neurologic	2/4*	2009
Leber's congenital amaurosis	Blindness	28/30	2008
Wiskott-Aldrich syndrome	Immunodeficiency	8/10	2010
β -thalassemia	Hemoglobinopathy	1/1	2010
Hemophilia	Coagulation	6/6	2011?

*Includes a patient treated too recently to see benefit

Science 334: 29-30, 2011

La mise au point de ces thérapies est onéreuse et l'on peut donc également s'attendre à des prix élevés pour leur administration.

Hormis la thérapie génique, d'autres approches sont également possibles : des virus non intégratifs, des virus intégratifs dans l'ADN de la cellule et des virus oncolytiques. Des tests cliniques sont ainsi en cours avec des virus qui détruisent des tumeurs. Pour le traitement de certains cancers, il est probable que des virus destructeurs de cellules cancéreuses seront disponibles. Certaines thérapies géniques seront disponibles contre des maladies métaboliques héréditaires, ce qui pourrait aussi être le cas pour des maladies telles que celle de Parkinson, qui est une des maladies susceptibles de bénéficier de la thérapie génique.

Outre la thérapie génique, il y a les thérapies cellulaires. Un ovule fécondé se développe en quelques jours en un blastocyte, qui ressemble à une petite bulle dans laquelle un groupe de quelques dizaines de cellules se chargeront du développement de tous les tissus et organes de l'embryon, y compris ceux du cerveau. Si ces cellules sont prélevées et cultivées en laboratoire, il est possible d'obtenir n'importe quelle cellule de l'organisme, en fonction de l'environnement dans lequel s'opère la culture. Cela semble plus facile que ce ne l'est en réalité, mais de réels succès sont enregistrés en laboratoire avec les cellules souches embryonnaires.

Parallèlement, l'on s'est rendu compte que des cellules souches se trouvent également dans n'importe quel tissu ou organe. Il s'agit en l'occurrence de cellules souches adultes mais ces dernières sont elles aussi en mesure de se développer en n'importe quel type de cellule. Pour ce faire, la méthode la plus simple est de travailler avec de la moelle osseuse, puis

Het ontwikkelen van deze therapieën is duur en ook hier kan men zich dus verwachten aan forse prijzen.

Behalve gentherapie zijn er nog andere invalshoeken mogelijk : niet-integrerende virussen, integrerende virussen in het DNA van de cel en oncolytische virussen. Zo zijn er bijvoorbeeld klinische tests gaande met virussen die tumoren vernietigen. Voor de behandeling van bepaalde kankers is het waarschijnlijk dat er virussen ter beschikking zullen komen die kankercellen zullen vernietigen. Voor metabolische erfelijke ziekten zullen bepaalde gentherapieën beschikbaar zijn. Dit zou ook mogelijk kunnen worden voor ziekten zoals Parkinson, dat één van de kandidaten is voor gentherapie.

Naast gentherapie zijn er cellulaire therapieën. Een bevruchte eicel ontwikkelt zich in enkele dagen tot een blastocyt, een klein belletje waarin een groep van enkele tientallen cellen verantwoordelijk zal zijn voor de ontwikkeling van alle weefsels en organen, met inbegrip van de hersenen, van het embryo. Indien deze cellen worden verwijderd en in een labo gekweekt is het mogelijk om, afhankelijk van de omgeving waarin wordt gekweekt, eender welk soort cel die in het lichaam bestaat te maken. Dit klinkt gemakkelijker dan het in werkelijkheid is, maar er worden in laboratoria reële successen geboekt op basis van deze embryonale stamcellen.

Parallel hiermee heeft men zich gerealiseerd dat er zich ook stamcellen bevinden in eender welk weefsel of orgaan. Het gaat dan om volwassen stamcellen maar ook deze stamcellen zijn in staat zich te ontwikkelen tot eender welk type cel. Dat gaat het gemakkelijkst door te werken met beenmerg, vervolgens de volwassen stamcellen te zuiveren en van

de purifier les cellules souches adultes et de les utiliser pour préparer le type de cellule nécessaire pour traiter le patient.

Enfin, il s'avère possible de produire des cellules souches qui se comportent comme des cellules souches embryonnaires et qui y ressemblent fortement à partir de cellules de la peau d'une personne adulte en y ajoutant quatre gènes supplémentaires, voire un seul. Il est possible de produire n'importe quel type de cellule également à partir de ces cellules souches induites.

La fabrication de ces trois types de cellules, les cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes et les cellules souches induites, en est à la phase de test. Les tests cliniques ont déjà commencé pour certaines d'entre elles. Certains résultats sont très prometteurs, y compris dans le cas de traumatismes de la moelle épinière chez des personnes récemment paralysées à la suite d'un accident. Chez les rats, les résultats sont très bons, chez les humains, des tests cliniques ont commencé et on espère que les résultats seront positifs.

Les cellules souches peuvent être combinées à la thérapie génique, par exemple dans le cas d'une personne présentant un déficit en Alpha1-Antitrypsine. Cette personne a des problèmes pulmonaires parce que son foie produit cette protéine en quantité insuffisante et de manière incorrecte. Dans ce cas, des cellules de la peau sont prélevées, cultivées en laboratoire et transformées en cellules souches induites. On corrige, à l'intérieur de celles-ci, le déficit à l'origine de la maladie, et elles sont ensuite transformées en cellules hépatiques et réintroduites dans le foie du patient de manière à le guérir. La combinaison des thérapies génique et cellulaire crée certaines possibilités qui sont plus faciles parce que l'ensemble de la thérapie génique a lieu en dehors de l'organisme sur des cellules traitées en laboratoire et réintroduites par la suite chez l'individu. Cette combinaison de thérapies recueille davantage de succès que la thérapie génique à elle seule, réalisée sur l'individu même, qui est beaucoup plus difficile et complexe.

Grâce aux connaissances dont nous disposons actuellement en matière de cellules souches, pouvoir fabriquer des organes complets entre dans le domaine des possibilités. Il serait possible de produire des reins, des foies, des cœurs à partir de cellules de l'individu. Les donneurs d'organes ne seraient alors plus nécessaires. Cette possibilité est activement étudiée pour le moment, mais la réalisation prendra encore certainement des dizaines d'années.

En nanomédecine, on peut distinguer différentes méthodes. Pour le traitement de certains cancers, des fragments de cellules pourraient ainsi être remplacés. Différentes méthodes sont déjà employées dans des tests cliniques, permettant de cibler les médicaments

daaruit het type cel klaar te maken dat nodig is voor de behandeling van de patiënt.

Ten slotte blijkt het mogelijk om op basis van cellen op de huid van een volwassen persoon, en door de toevoeging van 4 of zelfs maar één bijkomend(e) gen(en), stamcellen te maken die zich gedragen zoals en sterk lijken op embryonale stamcellen. Ook vertrekkende van deze geïnduceerde stamcellen is het mogelijk eender welk type cel te maken.

Deze drie types cellen, de embryonale stamcellen, de volwassen stamcellen en de geïnduceerde stamcellen, bevinden zich in de testfase. Voor sommige werden de klinische tests al gestart. Sommige resultaten zijn veelbelovend, ook voor ruggenmergtrauma's bij personen die door een recent ongeval verlamd zijn. Bij ratten werkt dit zeer goed, bij mensen zijn de klinische tests begonnen en wordt er gehoopt op positieve resultaten.

Stamcellen kunnen gecombineerd worden met gentherapie, bijvoorbeeld in het geval van een persoon met Alpha1-Antitrypsine deficiëntie. Deze persoon heeft longproblemen omdat dit proteïne in onvoldoende mate en op slechte manier geproduceerd wordt in zijn lever. In dit geval worden huidcellen genomen die in een laboratorium worden gecultiveerd en omgevormd tot geïnduceerde stamcellen. In deze geïnduceerde stamcellen wordt de deficiëntie die verantwoordelijk is voor de ziekte, gecorrigeerd. Vervolgens worden ze omgevormd tot levercellen, die geherintroduceerd worden in de lever van de patiënt om hem zo te genezen. De combinatie van gentherapie en celtherapie creëert bepaalde mogelijkheden die gemakkelijker zijn omdat de volledige gentherapie buiten het lichaam plaatsvindt op cellen die behandeld worden in het laboratorium en vervolgens geherintroduceerd bij het individu. Dit is veel succesrijker dan gentherapie die op het individu zelf plaatsvindt, wat veel moeilijker en ingewikkelder is.

Men kan er zelfs van uitgaan dat, met de kennis over stamcellen die vandaag beschikbaar is, complete organen kunnen gefabriceerd worden. Nieren, levers, harten zouden kunnen gemaakt worden op basis van cellen van het individu. Er zouden dan geen donoren meer nodig zijn. Dit wordt momenteel actief onderzocht, maar zal ongetwijfeld nog tientallen jaren in beslag nemen.

In de nanogeneeskunde worden verschillende invalshoeken gevolgd. Zo zouden voor de behandeling van bepaalde kankers fragmenten van cellen kunnen vervangen worden. Verschillende benaderingen worden al in klinische testen gebruikt, zoals het afleveren

de manière à ce que leur action s'exerce au niveau du site, de l'organe, ou des cellules cancéreuses pertinentes. C'est possible grâce à la nanotechnologie, dans le cadre de laquelle sont diffusés des médicaments qui « reconnaissent » les cellules cancéreuses auxquelles ils doivent se lier.

Plusieurs méthodes sont appliquées, qui donnent actuellement des résultats positifs, en particulier en laboratoire. Ce seront toutefois surtout des produits anti-âge qui seront commercialisés, bien que leur efficacité ne soit pas encore prouvée. Il s'avère toutefois que l'application de la nanotechnologie en médecine donnera des résultats à l'avenir.

1.4. Le rôle du patient

Il importe globalement de prendre également en considération le rôle du patient, qui est en pleine évolution. En Angleterre, par exemple, des patients et des associations de patients ont communiqué leurs constatations concernant les modalités de développement de nouveaux médicaments. Une des revendications des patients est qu'ils soient impliqués dès la phase initiale, avant que les recherches qui aboutiront aux médicaments ne soient planifiées et réalisées. Ils souhaitent être impliqués dans l'ensemble du processus, du début à la fin.

La Commission européenne est elle aussi très sensible au rôle du consommateur et du patient. Le rôle du patient sera de plus en plus mis en valeur, y compris dans la proposition de plan concernant les maladies rares en Belgique, et il sera considéré comme un expert de sa propre maladie ou de ses propres problèmes, ayant effectivement un message qui vaut la peine d'être entendu.

Dans le cadre d'un réseau européen, des fonds ont été mis à disposition afin de rédiger des dépliants sur des tests génétiques, des tests prénatals, des tests de dépistage du cancer, les indentifications des risques, etc. dans environ 25 langues. L'on a veillé à employer un langage compréhensible et à donner des informations très correctes. L'utilité et la nécessité de ces dépliants sont évidentes, comme en témoignent les dizaines de milliers de téléchargements qu'a enregistrés le site web www.EuroGentest.org.

Un autre projet européen, financé par la Commission et l'IMI (*Institute of Medical Innovation*) tend à mettre sur pied une académie des patients (*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*, EUPATI, www.patientsacademy.eu). Cette académie a pour mission de former les patients de manière à pouvoir les impliquer comme des professionnels dans les soins de santé. Des organisations de patients, l'industrie et des universitaires participent à ce projet qui a été lancé fin 2011.

van geneesmiddelen op de juiste plaats, in het juiste orgaan, aan de correcte kankercellen. Dit kan met nanotechnologie, waar bijvoorbeeld geneesmiddelen ingezet worden die werken met herkenningspunten zodanig dat enkel de kankercellen zich ernaar zullen gaan binden.

Er worden een heleboel benaderingen gevolgd die op dit ogenblik, zeker in het laboratorium, succes vertonen. Er zullen echter vooral anti-ouderdomsproducten op de markt komen, alhoewel er op dit domein momenteel nog niet veel effectief werkt. Er is echter evidentie dat nanotechnologie in de geneeskunde in de toekomst wel tot resultaten zal leiden.

1.4. De rol van de patiënt

Het is belangrijk in het geheel ook de veranderende rol van de patiënt te beschouwen. In Engeland bijvoorbeeld brachten patiënten en patiëntenvertegenwoordigers hun bevindingen samen over hoe de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen moet gebeuren. Één van de patiënteneisen is dat ze betrokken worden van in de beginfase, van vóór het onderzoek dat zal leiden tot geneesmiddelen is gepland en uitgewerkt. Zij wensen in het hele traject, van start tot finish, betrokken te worden.

Ook de Europese Commissie is zeer gevoelig voor de rol van de consument en de patiënt. Meer en meer, ook in het voorstel van plan voor zeldzame ziekten voor België, zal de rol van patiënt opgewaardeerd worden en zal hij beschouwd worden als een expert in zijn eigen ziekte of problemen die effectief een boodschap heeft die de moeite is om gehoord te worden.

In het kader van een Europees netwerk werden fondsen ter beschikking gesteld om in ongeveer 25 talen folders op te stellen over genetische testen, prenatale testen, kankertesten, risicobepalingen enzovoort. Er werd op gelet begrijpelijke taal te gebruiken en zeer correcte informatie te geven. Dat dit nuttig en nodig is werd bewezen door het feit dat deze folders al tienduizenden malen gedownload werden van de website www.EuroGentest.org.

Een ander Europees project werkt, met financiering van de Commissie en het IMI (*Institute of Medical Innovation*) aan een patiëntenacademie (*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*, EUPATI, www.patientsacademy.eu). Deze academie staat in voor een opleiding voor patiënten, zodat zij als professionals kunnen betrokken worden in de gezondheidszorg. In dit project nemen zowel patiëntenorganisaties, industrie en academici deel. Het werd eind 2011 opgestart.

1.5. L'Europe

L'Europe dispose d'un programme pour les maladies chroniques et le vieillissement dont l'objectif à l'horizon 2020 est notamment de prolonger de deux ans la vie des patients souffrant d'une maladie chronique. Le patient gériatrique a été redéfini comme la personne âgée de quatre-vingts ans ou plus et qui prend au moins trois médicaments par jour, ce qui est assurément le cas de nombreuses personnes de plus de quatre-vingts ans.

En 2013, la Belgique aussi doit transposer dans la législation belge la directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (la directive «*Cross-border*»), ce qui aura un impact sur les nouveaux traitements. Il n'est en effet pas possible pour un petit pays d'intégrer lui-même toutes les évolutions de la manière la plus appropriée. Cet aspect ne peut certainement pas être ignoré dans le débat.

Ce que l'on ne peut davantage perdre de vue, c'est la situation budgétaire des cinq à dix années à venir, et les économies à réaliser, comme l'illustre très clairement la situation économique en Grèce où il est devenu difficile de traiter correctement certaines maladies par exemple en raison de l'indisponibilité de certains médicaments. Nous ne pouvons pas commettre l'erreur d'ignorer la nécessité de faire des économies si nous voulons éviter des situations à la grecque.

1.6. Conclusion

En guise de conclusion, le professeur Cassiman déclare que toutes les évolutions renferment à la fois des aspects positifs et des dangers éventuels.

Étant donné qu'un petit nombre seulement des possibilités qu'il a présentées sont déjà réellement mises en œuvre sur le terrain, nous avons encore un peu de temps pour nous préparer mais ce temps est compté. La mise en œuvre de toutes les stratégies possibles, parmi lesquelles le professeur Cassiman pense par exemple à un examen complet de l'ADN en vue d'évaluer le risque de développer des maladies données à un stade ultérieur de la vie, risque de rendre la prévention obligatoire. Cela pourrait avoir pour conséquence que le patient doive supporter lui-même tous les coûts s'il n'a pas tout mis en œuvre pour rester en bonne santé, puisque la prévention sera définitivement possible.

Le traitement et son contrôle seront beaucoup plus efficaces grâce à des marqueurs biologiques, ce qui crée une possibilité qui fait l'objet de nombreuses recherches. Il s'agit du transhumanisme. Certains

1.5. Europa

Europa heeft een programma voor chronische ziekten en veroudering, dat onder meer als doelstelling heeft om in 2020 het leven van patiënten met een chronische ziekte twee jaar te verlengen. De geriatrische patiënt werd geherdefinieerd tot de persoon die tachtig jaar is of meer en die minstens drie geneesmiddelen neemt per dag, wat ongetwijfeld voor vele personen ouder dan tachtig jaar het geval is.

Tegen 2013 moet ook België de richtlijn 2011/24/EU van het Europees parlement en de Raad van 9 maart 2011 betreffende de toepassing van de rechten van patiënten bij grensoverschrijdende gezondheidszorg (de «*Cross-border*» richtlijn) in de Belgische wetgeving implementeren. Dit zal ook een impact hebben op nieuwe behandelingen. Het is immers voor een klein land niet mogelijk om alle ontwikkelingen zelf op de meest aangepaste manier te kunnen integreren. Die dimensie mag zeker niet verloren gaan in het debat.

Wat ook niet uit het oog mag verloren worden is de budgettaire toestand van de volgende vijf à tien jaar, die zou kunnen nopen tot besparingen. Dit wordt momenteel zeer duidelijk geïllustreerd door de economische toestand in Griekenland waar het voor sommige ziekten moeilijk wordt om correct behandeld te worden omdat er bijvoorbeeld geen medicatie meer beschikbaar is. We mogen niet de fout begaan om te denken dat besparingen hier niet nodig zullen moeten zijn, om aldus Griekse toestanden te vermijden.

1.6. Conclusie

Als conclusie kan professor Cassiman stellen dat alle ontwikkelingen positieve aspecten en mogelijke gevaren inhouden.

Vermits relatief weinig van de mogelijkheden die hij heeft overlopen al werkelijk op het terrein geïmplementeerd zijn, geeft dit nog wat tijd om ons nog voor te bereiden. Deze tijd is echter beperkt. Alle mogelijke strategieën implementeren, waarbij professor Cassiman bijvoorbeeld denkt aan een volledige DNA-screening om na te gaan hoe groot het risico op bepaalde ziekten is later in het leven, houdt een risico in op verplichte preventie. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de patiënt zelf alle kosten zou moeten dragen indien hij niet al het mogelijke gedaan heeft om in goede gezondheid te blijven, vermits preventie nu eenmaal mogelijk is.

Behandeling en monitoring van behandeling zal veel efficiënter zijn dankzij biomarkeerders. Dit creëert een mogelijkheid waar veel onderzoek naar gedaan wordt, namelijk het transhumanisme. Sommi-

voudraient modifier le génome de l'être humain pour créer une nouvelle espèce, d'autres pensent que la manipulation de l'ADN des bactéries sera plus fructueuse. Ils voudraient placer certaines bactéries dans notre organisme qui modifieraient le fonctionnement de nos cellules. Nombre d'éléments indiquent en effet que les bactéries jouent effectivement un rôle dans le mode de fonctionnement de nos cellules. Ils espèrent qu'en modifiant le microbiome, le fonctionnement de nos gènes sera lui aussi modifié.

Enfin, tout cela aura un impact économique et financier. Il convient de mener une réflexion sur le maintien de la solidarité et sur l'accessibilité financière. Vu la stratégie que suivent d'ores et déjà les assureurs privés, il est clair, selon le professeur Cassiman, que ces derniers partent du principe qu'il y aura uniquement une assurance privée à l'avenir. Le client ne cotise que pour ce qu'il veut avoir. S'il a besoin par la suite de soins pour lesquels il n'a pas contribué, il ne sera pas soigné.

Le professeur Cassiman livre également quelques réflexions du professeur Otis Brawley, *chief medical officer* et vice-président de l'*American Cancer Society*.

«Label what you know, what you do not know and what you believe accordingly. Many doctors confuse what they believe with what they know.»

«More support for doctors who counsel their patients, not only for interventional medicine»

«In the US screening for prostate cancer started in 1990; the first study to examine whether the screening might save lives was done in 2010»

«Rational use of medicine not ration use of medicine»

Enfin, le professeur Cassiman donne un aperçu des critères permettant d'opérer une sélection afin de déterminer quelles seront les priorités et ce qui justifiera l'introduction de certains médicaments ou traitements. Tous les critères qu'il a mentionnés ne sont toutefois pas appropriés. Ainsi l'âge n'est-il pas réellement un bon critère puisque son influence varie fortement d'un individu à l'autre. Le sexe n'est pas une bonne idée non plus, pas plus que les revenus. D'aucuns voudraient toutefois s'en servir comme critère de manière à ce que l'on puisse simplement priver une personne de cinquante-quatre ans du bénéfice d'un traitement donné. Une réflexion sur ce point sera donc bel et bien nécessaire. D'autres critères possibles sont le rôle social ou l'importance sociale de l'intéressé, la qualité ou l'espérance de vie possible, le coût par «*Quality Adjusted Life Years*» (QUALY), la bonne prévention (obligatoire), le tabagisme ou le surpoids.

gen zouden het genoom van de mens willen wijzigen om er een nieuwe soort van te maken, anderen denken dat er eerder succes te behalen valt in de manipulatie van het DNA van bacteriën. Zij zouden dan bepaalde bacteriën in ons lichaam willen plaatsen die het DNA van de werking van onze cellen zouden wijzigen. Er zijn immers behoorlijk wat aanwijzingen dat bacteriën inderdaad een rol spelen in de manier waarop onze cellen werken. Zij hopen dat, door het microbiom te wijzigen, ook de werking van onze genen zou gewijzigd worden.

Ten slotte zal dit alles een economische en financiële impact hebben. Er is een reflectie nodig over het behoud van de solidariteit en de betaalbaarheid. Wanneer professor Cassiman ziet welke strategie de privé-verzekeraars momenteel al volgen, dan is het duidelijk dat zij er van uitgaan dat in de toekomst enkel een privé-verzekering zal bestaan. De klant betaalt enkel voor wat hij wil hebben. Heeft hij nadien zorg nodig waarvoor hij niet bijgedragen heeft, dan krijgt hij die niet.

Professor Cassiman geeft ook enkele bedenkingen mee van professor Otis Brawley, *chief medical officer and executive vice president* van de *American Cancer Society*.

«Label what you know, what you do not know and what you believe accordingly. Many doctors confuse what they believe with what they know.»

«More support for doctors who council their patients, not only for interventional medicine»

«In the US screening for prostate cancer started in 1990; the first study to examine whether the screening might save lives was done in 2010»

«Rational use of medicine not ration use of medicine»

Ten slotte geeft professor Cassiman een overzicht van criteria aan de hand waarvan een selectie zou kunnen gemaakt worden om te determineren wat de prioriteiten zullen zijn en op welke basis bepaalde medicatie of behandelingen zullen geïntroduceerd worden. Niet elk criterium dat hij vernoemt is echter geschikt. Zo is leeftijd niet echt een goed criterium vermits de invloed hiervan individueel sterk verschilt. Geslacht is evenmin een goed idee, net zomin als inkomen. Sommigen zouden dit echter wel als criterium willen hanteren, zodat het simpel wordt om te zeggen dat je bijvoorbeeld als vierenvijftigjarige niet meer in aanmerking komt voor een bepaalde behandeling. Een reflectie hierover zal dus wel noodzakelijk zijn. Andere mogelijk criteria zijn de sociale rol of het sociale belang van de persoon, de mogelijke levenskwaliteit of levensduur, de kostprijs per «*Quality Adjusted Life Years*» (QUALY), de goede (verplichte) preventie, roken of overgewicht.

Le professeur Cassiman conclut en citant une expression et un intitulé de pièce de théâtre, qui prennent tout leur sens de nos jours :

« Tout homme bien portant est un malade qui s'ignore » (Jules Romain, Docteur Knock, 1923)

« Le malade imaginaire » (Molière, 1673)

Il existe à présent tant de tests que plus personne ne peut dire qu'il ou elle n'est pas malade. En réalité, tout le monde est un malade qui ne veut pas l'admettre. Nous sommes tous des « malades imaginaires ».

Il importe de tenir compte des maladies rares pour l'organisation de la santé publique. Au fur et à mesure que progressent les connaissances des mécanismes moléculaires, chaque maladie peut en effet être classée dans de plus petites sous-catégories. Par exemple, on a déjà pu identifier 10 types différents de cancers du sein en fonction des défauts fondamentaux qui y sont à l'origine. Les maladies rares permettent donc d'anticiper la situation à venir et de trouver des manières d'y faire face.

La commission a sans nulle doute beaucoup de pain sur la planche. Le professeur Cassiman ne peut qu'espérer qu'elle ne procédera pas comme les aveugles de Bruegel, qui pensaient connaître le chemin mais qui sont tombés dans le fossé.

2. ÉCHANGE DE VUES

Un membre félicite le professeur Cassiman pour son exposé très éclairant. Il sera incontestablement utile de prévoir un certain temps pour traiter toutes les informations.

Le professeur Cassiman a d'emblée souligné que dans le domaine des thérapies innovantes, l'aspect éthique doit également être pris en compte. Il s'agit d'un élément important. La manipulation génétique permet d'éradiquer certaines maladies transmissibles et la possibilité de jouer avec le patrimoine génétique mérite probablement d'être envisagée lorsqu'il s'agit de permettre à un enfant de venir au monde en bonne santé, sans être affecté par une maladie héréditaire grave. Par ailleurs, sans cette possibilité, certains parents, sachant leur enfant atteint par une maladie génétique, procéderaient peut-être à une interruption de grossesse. Tous ces facteurs doivent être pris en compte dans la discussion.

Le membre tient cependant à attirer l'attention sur le fait qu'il n'est pas question de toucher au patrimoine génétique à des fins d'eugénisme. Il s'agit clairement d'une limite à ne pas franchir, que ce soit dans notre pays ou au niveau européen.

Professor Cassiman besluit met twee uitspraken die vandaag zeer pertinent worden.

« *Tout homme bien portant est un malade qui s'ignore* » (Jules Romain, Docteur Knock, 1923)

« *Le malade imaginaire* » (Molière, 1673)

Er bestaan nu immers zoveel testen dat niemand meer kan zeggen dat hij of zij niet ziek zou zijn. Iedereen is eigenlijk een zieke die niet wil toegeven dat hij ziek is. Zo komt men terecht bij de « *malade imaginaire* ».

Voor de organisatie van de volksgezondheid is het belangrijk om rekening te houden met zeldzame ziekten. Naargelang de kennis van de moleculaire mechanismen toeneemt kan elke ziekte immers in kleinere subgroepen ingedeeld worden. Er zijn bijvoorbeeld al tien verschillende types borstkanker gekend op basis van de basisdefecten die verantwoordelijk zijn voor de kanker. Zeldzame ziekten zijn dus een voorbeeld voor de toekomstige situatie en hoe dit kan opgevangen worden.

De commissie heeft ongetwijfeld veel werk op haar bord. Professor Cassiman kan enkel hopen dat zij niet te werk gaat zoals de blinden van Bruegel, die dachten de weg te kennen maar in de gracht belandden.

2. GEDACHTEWISSELING

Een lid feliciteert professor Cassiman voor zijn zeer verhelderende uiteenzetting. Het zal ongetwijfeld nuttig zijn enige tijd te voorzien om alle informatie te verwerken.

Professor Cassiman heeft er van in het begin op gewezen dat op het terrein van de innoverende therapieën ook rekening moet gehouden worden met het ethische aspect. Dit is een belangrijk punt. Het manipuleren van genen maakt het mogelijk om bepaalde overdraagbare ziekten uit te roeien en spelen met het genetisch patrimonium valt waarschijnlijk te overwegen wanneer het erom gaat een kind zo de kans te geven om gezond ter wereld te komen, zonder de belasting van een zware erfelijke ziekte. Bovendien zouden ouders zonder deze mogelijkheid misschien overgaan tot een zwangerschapsafbreking omdat zij weten dat hun kind erfelijk belast is. Al deze factoren moeten in overweging genomen worden bij deze discussie.

Het lid wenst echter te waarschuwen dat er geen sprake kan zijn om aan het genetisch patrimonium te raken vanuit een eugenetische doelstelling. Zowel in ons land als op Europees niveau is het duidelijk dat deze grens niet mag overschreden worden.

L'intervenant estime par ailleurs que le groupe de travail devra faire des choix, car il ne sera tout simplement pas possible d'approfondir tous les domaines évoqués par le professeur Cassiman. Selon l'intervenant, lorsque les sujets à examiner auront été arrêtés, il serait utile de se pencher sur les informations erronées qui circulent sur l'Internet au sujet de tout ce que nous avons entendu aujourd'hui. D'aucuns s'y livrent à un véritable marchandage, qui revient *in fine* à profiter du malheur de certains. On laisse par exemple entendre sur l'Internet que grâce aux cellules souches, il sera possible de guérir des personnes atteintes d'une lésion de la moelle épinière. Il est effrayant de voir les contre-vérités qui circulent à ce sujet sur le web, alors qu'en réalité, il s'agit d'une piste de recherche qui n'a encore donné aucun résultat concret chez l'homme.

Il serait également intéressant que le groupe de travail s'attelle à des avis relatifs à la véracité de certaines affirmations et qu'il ait en outre des contacts avec des proches de malades ou de patients pour que ceux-ci sachent où trouver des informations fiables, sans être livrés à toutes les informations erronées qui circulent sur l'Internet.

Une membre remercie le professeur Cassiman pour son exposé, qui soulève effectivement de nombreuses questions sur la piste à suivre. Elle aimerait revenir un instant sur deux éléments de l'exposé. Tout d'abord, elle a été abasourdie, et même choquée, d'apprendre les montants des traitements mentionnés par le professeur. Ne serait-il pas utile d'entendre également à ce sujet les responsables du secteur des soins de santé, par exemple l'INAMI ?

Un deuxième point concerne le plan national pour les maladies rares. Il serait intéressant de procéder à une évaluation de ce plan. En l'occurrence, quelles sont les avancées réalisées et quels sont les objectifs fixés à court, moyen et long terme ?

Une autre membre estime que l'exposé du professeur Cassiman a balayé un éventail extrêmement large de possibilités. Le groupe de travail ne doit pas partir de zéro pour sa mission puisqu'il existe une directive européenne, ainsi que des recommandations sur les maladies rares au niveau belge. Sur la base de sa connaissance des différents domaines, le professeur peut-il dire lequel de ceux-ci il serait préférable d'approfondir en ce moment ? L'intervante insiste sur le fait que les questions bioéthiques devraient être respectées et que l'accès de tous aux soins de santé devrait être une question centrale. Les domaines qui ont été commentés par le professeur font tous l'objet d'importantes recherches scientifiques. Ce secteur est-il suffisamment financé ?

Un membre a une question concernant les progrès réalisés dans les domaines de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire et de la thérapie tissulaire. Il y a quelques mois, le Sénat a accueilli un colloque, lors

Verder zal de werkgroep volgens spreker keuzes moeten maken omdat het gewoon niet mogelijk zal zijn alle domeinen die door professor Cassiman werden aangehaald, nader te bestuderen. Spreker meent dat eenmaal beslist is over de te volgen onderwerpen, het nuttig zou zijn om zich te buigen over de desinformatie die op het internet circuleert over alles wat we vandaag gehoord hebben. Daar vindt een ganse koehandel plaats, die neerkomt op het misbruiken van het ongeluk van sommige mensen. Op het internet laat men mensen bijvoorbeeld geloven dat het dankzij stamcellen mogelijk zal zijn om personen met een ruggenmergletsel te genezen. Het is ontstellend te zien welke onwaarheden daarover op het internet worden verteld terwijl dit in de realiteit nog geen enkel concreet resultaat heeft opgeleverd bij mensen.

Het zou ook interessant zijn indien de werkgroep zich zou buigen over raadgevingen inzake de waarachtigheid van sommige beweringen en ook contacten zou hebben met families van zieken of patiënten, zodat zij weten waar ze betrouwbare informatie kunnen vinden en niet overgeleverd zijn aan alle desinformatie van het internet.

Een lid dankt professor Cassiman voor zijn uiteenzetting die inderdaad veel vragen oproept over de te volgen weg. Zij zou graag even terugkomen op twee elementen van de uiteenzetting. In de eerste plaats was zij bijzonder verbaasd, zelfs geschokt de bedragen te vernemen voor de behandelingen die door de professor werden vermeld. Zou het niet nuttig zijn om hierover ook de verantwoordelijken van de gezondheidszorg te horen, zoals het RIZIV ?

Een tweede punt betreft het nationaal plan voor zeldzame ziekten. Het zou interessant zijn dit plan te evalueren: wat werd er al gerealiseerd, welke doelstellingen worden betracht op korte, middellange en lange termijn ?

Een ander lid meent dat de uiteenzetting van professor Cassiman een enorme waaier van mogelijkheden heeft blootgelegd. De werkgroep moet haar werk niet van nul beginnen vermits er een Europese richtlijn bestaat en aanbevelingen in verband met zeldzame ziekten op Belgisch niveau. Kan de professor, op basis van zijn kennis van de verschillende werkterreinen, zeggen welke nu best nader onderzocht zou worden ? Spreekster dringt erop aan dat de bio-ethische vragen zouden gerespecteerd worden en dat de toegankelijkheid van gezondheidszorg voor allen een centrale plaats zou innemen. De terreinen die door de professor werden toegelicht zijn allemaal het voorwerp van belangrijk wetenschappelijk onderzoek. Wordt deze sector voldoende gefinancierd ?

Een volgend lid heeft een vraag over de vooruitgang van gentherapie, celtherapie en weefseltherapie. Enkele maanden geleden vond in de Senaat een colloquium plaats waarop werd gezegd tot op welk

duquel il a été souligné à quel point les thérapies tissulaire et cellulaire avaient progressé en matière de reconstruction de cartilage. Il s'agit déjà d'un résultat concret. Le professeur peut-il donner de plus amples informations sur le calendrier suivi actuellement par les experts en ce qui concerne la thérapie génique? Lorsque l'on évoque une combinaison des thérapies génique et cellulaire pour créer de nouvelles cellules organiques, comme des cellules hépatiques pour reprendre l'exemple donné aujourd'hui par le professeur Cassiman, s'agit-il d'hypothèses purement virtuelles ou de modèles qui sont déjà en phase expérimentale, ou s'agit-il véritablement de possibilités qui en sont déjà à un stade avancé? Il pourrait être utile au groupe de travail d'en savoir plus sur le calendrier et la durée de certains aspects présentés par le professeur, afin de déterminer quel aspect des thérapies innovantes est actuellement pertinent. Même si la politique se doit naturellement d'être prospective et de tenir compte des évolutions attendues dans les prochaines années, cela n'aurait pas beaucoup de sens de s'atteler maintenant à des hypothèses qui ne donneront pas de résultats concrets avant au moins dix ans. Il est préférable de se concentrer sur des aspects auxquels la population belge peut déjà être confrontée à court ou à moyen terme.

Concernant le financement des recherches, il est clair, selon le professeur Cassiman, que les moyens financiers ne sont jamais suffisants. Cependant, les chercheurs en Belgique ne se plaignent pas trop et notre pays occupe, à l'échelle internationale, une bonne position en matière de recherche scientifique et appliquée, en particulier dans le secteur de la biologie et de la biotechnologie.

Il est très difficile de pouvoir dire, comme cela est demandé, ce qui sera à l'ordre du jour les cinq prochaines années. L'intervenant souligne que la diapositive qu'il a montrée concernant la thérapie génique présentait un résultat obtenu chez l'homme il y a déjà quelques années. Il existe donc des preuves que le traitement est non seulement fructueux, mais donne aussi des résultats définitifs. De nombreuses thérapies géniques se trouvent en phase 3 des tests cliniques et pourront donc être appliquées dans la pratique d'ici deux à trois ans. Des traitements nanotechnologiques contre le cancer sont également attendus dans les cinq prochaines années.

Il existe naturellement de nombreuses thérapies qui ne pourront pas être appliquées avant cinq à dix ans, par exemple la thérapie cellulaire. Des tests doivent encore être effectués pour prouver que cette thérapie est utile, qu'elle n'est pas dangereuse et ne provoque pas d'effets secondaires. Certaines pistes, qui semblent être positives, comme le traitement de la cécité par la thérapie cellulaire, ont actuellement encore des partisans et des adversaires, car tout le monde n'est pas convaincu de leur fonctionnement. La thérapie cellulaire reste clairement une piste à long terme.

punt de weefseltherapie en celtherapie al gevorderd waren in de reconstructie van kraakbeen. Dit is al een concreet resultaat. Kan de professor meer informatie geven over de agenda die experten momenteel hanteren voor gentherapie? Wanneer gesproken wordt over een mengeling van gentherapie en celtherapie voor de aanmaak van nieuwe organische cellen, zoals levercellen in het voorbeeld dat vandaag door professor Cassiman werd gegeven, bevindt men zich dan in louter virtuele hypothesen, gaat het over modellen die zich al in een experimenteel stadium bevinden, of gaat het werkelijk over mogelijkheden die zich al in een geavanceerde fase bevinden? Meer duidelijkheid over de agenda en de tijdsduur van sommige aspecten die door de professor werden voorgesteld, kan voor de werkgroep nuttig zijn om te bepalen welk aspect van de innoverende therapieën nu pertinent is. Alhoewel de politiek uiteraard moet vooruitkijken en rekening houden met de ontwikkelingen van de volgende jaren, lijkt het weinig zinvol om nu te werken aan hypothesen die minstens nog tien jaar nodig hebben om tot concrete resultaten te leiden. Het is beter aandacht te besteden aan zaken waar de Belgische bevolking reeds op korte of middellange termijn mee geconfronteerd kan worden.

Volgens professor Cassiman is het wat de financiering van het onderzoek betreft duidelijk dat er nooit genoeg geld is. Onderzoekers in België klagen echter niet te veel en ons land staat internationaal gezien in een goede positie wat betreft het wetenschappelijk en toegepast onderzoek, vooral in de sector van de biologie en bio-technologie.

Het is zeer moeilijk om te antwoorden op de vraag naar de agenda voor de vijf volgende jaren. Hij benadrukt dat de slide die hij heeft getoond over de gentherapie, een voorbeeld gaf van een resultaat dat reeds enkele jaren geleden behaald werd bij de mens. Er is dus bewijs dat deze behandeling niet enkel succesvol is, maar definitief resultaat geeft. Veel gentherapieën bevinden zich in fase 3 van de klinische testen en zullen dus binnen twee à drie jaar in de praktijk kunnen toegepast worden. Ook nanotechnologische kankerbehandelingen worden binnen de volgende vijf jaar verwacht.

Natuurlijk zijn er behoorlijk wat therapieën, zoals celtherapie, waar nog vijf à tien jaar nodig zullen zijn vooraleer ze toegepast kunnen worden. Er zijn nog tests nodig om aan te tonen dat deze therapie nuttig is, niet gevaarlijk en geen nevenwerkingen veroorzaakt. Bepaalde pistes, die de indruk geven positief te zijn zoals de behandeling van blindheid met celtherapie, hebben momenteel nog voor- en tegenstanders omdat niet iedereen overtuigd is van hun werking. Celtherapie is duidelijk nog iets voor de lange termijn.

Par contre, la thérapie génique, la nanotechnologie et les médicaments orphelins sont une réalité. La pharmacogénétique n'est pas encore très populaire en Belgique. En revanche, aux États-Unis, des hôpitaux pratiquent déjà à grande échelle des tests pharmacogénétiques sur des patients admis. Le professeur Cassiman estime que c'est une erreur, mais c'est la pratique médicale aux États-Unis. Il ne fait aucun doute que l'Europe suivra également peu à peu, car l'Agence européenne des médicaments (EMA) fera comme la Food and Drug administration (FDA) aux États-Unis, où des médecins sont obligés de procéder à des tests avant de prescrire des médicaments. L'herceptine est un exemple de médecine personnalisée dans la lutte contre le cancer du sein. Ce médicament existe déjà depuis plusieurs années et est prescrit au terme d'un test destiné à déterminer si le type spécifique de cancer dont le patient est atteint va réagir à la substance. Une série de traitements, qui seront soumis à la même procédure, seront disponibles dans les cinq prochaines années. Ici aussi, il est donc important de savoir quelle piste suivre.

Le professeur Cassiman ajoute que certaines applications, comme les traitements qui préviennent le vieillissement, sont considérées comme un traitement médical par certains, mais pas par d'autres. Il est important que la population sache à quoi s'en tenir à ce sujet. Un autre exemple concerne la réalisation de tests ADN afin de trouver le partenaire le plus adéquat. De telles bases de données existent et l'on ne peut empêcher les gens d'y dépenser leur argent, mais il ne s'agit pas d'une application médicale. Cela doit être clairement communiqué à la population, car il règne à ce sujet une grande confusion.

Pour de plus amples explications concernant le délai nécessaire pour parvenir à des résultats concrets, le professeur Cassiman renvoie à des experts actifs dans les différents domaines, et qui peuvent donner une meilleure idée des médicaments qui se trouvent en phase 3 des tests cliniques. En l'occurrence, il s'agit d'ailleurs aussi d'un problème fondamental. C'est en effet la phase 3 qui explique le coût si élevé de tous les médicaments. Si un médicament est efficace et n'a pas d'effets secondaires sur un petit groupe, pourquoi effectuer des tests cliniques sur 5 000 à 10 000 personnes? Les nouveaux médicaments sont d'ailleurs conçus pour des groupes de personnes de plus en plus restreints. On espère parvenir au risque zéro, ce qui est naturellement impossible. Il existe de ce fait certains médicaments qui sont très bons et dont on sait qu'ils sont efficaces, mais qui ne pourront pas être commercialisés avant cinq à dix ans. Il s'agit d'un problème important, et le professeur Cassiman est sûr que l'INAMI a également une vision spécifique de la question.

Un membre est entièrement d'accord avec le professeur Cassiman. Il est peut-être utile de dégager quelques pistes et, à cet égard, il aimerait formuler

Gentherapie, nanotechnologie en weesgeneesmiddelen daarentegen zijn een realiteit. Pharmacogenetica is in België nog niet erg populair, maar in de Verenigde Staten doen ziekenhuizen al op grote schaal farmacogenetische tests op binnenkomende patiënten. Volgens professor Cassiman is dit een vergissing, maar het is wel de medische praktijk in de Verenigde Staten. Ongetwijfeld zal ook Europa stilaan volgen, omdat het *European Medicines Agency* (EMA) hetzelfde zal doen als de *Food and Drug administration* (FDA) in de Verenigde Staten, waar artsen verplicht worden tests uit te voeren vooraleer geneesmiddelen uit te schrijven. Herceptine is een voorbeeld van gepersonaliseerde geneeskunde in de bestrijding van borstkanker. Dit middel bestaat al verschillende jaren en wordt voorgeschreven na een test die moet uitwijzen of die specifieke kanker zal reageren op het middel. De volgende vijf jaren zullen een reeks behandelingen beschikbaar worden waar op dezelfde manier zal gehandeld worden. Ook hier is het dus belangrijk te weten welk pad moet gevolgd worden.

Professor Cassiman voegt eraan toe dat sommige toepassingen, zoals behandelingen die veroudering voorkomen, door sommigen beschouwd worden als een medische behandeling en door anderen niet. Het is belangrijk dat de bevolking hierover weet waaraan zich te houden. Een ander voorbeeld is de toepassing van DNA-tests om de meest geschikte partner te vinden. Dergelijke databanken bestaan en je kan de mensen er niet van weerhouden daar hun geld aan te geven, maar het is geen medische toepassing. Dit moet duidelijk gemaakt worden aan de bevolking want daar bestaat veel verwarring over.

Voor meer gedetailleerde uitleg over de termijn die nodig is om tot concrete resultaten te komen, verwijst professor Cassiman naar experts die op de verschillende terreinen actief zijn en een beter zicht hebben op de middelen die zich in fase 3 van de klinische test bevinden. Ook dit is trouwens een fundamenteel probleem. Het is immers door fase 3 dat alle middelen een dergelijke hoge kostprijs hebben. Indien een middel doeltreffend is en geen nevenwerkingen heeft op een kleinere groep waarom dan klinische tests voeren op 5 000 à 10 000 personen? De nieuwe geneesmiddelen worden trouwens ontwikkeld voor steeds kleinere groepen van personen. Men hoopt tot risico nul te komen, maar uiteraard bestaat dat niet. Voor sommige zeer goede geneesmiddelen, waarvan men weet dat ze doeltreffend zijn, duurt het daardoor nog vijf à tien jaar voor ze op de markt kunnen komen. Dit is een groot probleem en professor Cassiman is er zeker van dat het RIZIV er ook een bepaalde visie over heeft.

Een lid is het helemaal eens met professor Cassiman. Het is misschien nuttig enkele pistes vrij te maken en het lid wil hierover twee voorstellen doen.

deux propositions. La première concerne les médicaments. Le professeur Cassiman a fait mention à ce sujet de l'EMA, qui est d'ailleurs dirigée par un Belge, à savoir le professeur Michel Goldman. Le membre sait que de nouvelles stratégies sont suivies en matière de développement de médicaments et que des fonds ont été dégagés à cet effet. Les médecins prennent peu à peu conscience que les antibiotiques sont de moins en moins efficaces. Le nombre croissant de microbes résistants posera d'ailleurs un gros problème de santé publique dans les années à venir. Il est donc nécessaire d'explorer d'autres pistes et d'essayer, par exemple, de développer des médicaments qui agissent sur les ribosomes. Les ribosomes sont une particularité d'une cellule et font actuellement l'objet de recherches. D'aucuns affirment que d'ici quatre à cinq ans, on aura fait des découvertes sur la base de ribosomes qui permettront d'éradiquer toute une série de maladies, y compris certains cancers. Une telle découverte sera de la même ampleur que celle de la pénicilline en son temps. Il serait sans aucun doute intéressant d'entendre une personne qui, comme M. Goldman, pourrait en dire davantage à ce sujet.

La seconde proposition concerne la thérapie cellulaire, qui comprend plusieurs aspects. On cherche par exemple à remplacer des parties d'un cœur malade à l'aide de cellules souches. Il est également question de venir en aide à des diabétiques en leur créant un nouveau pancréas et l'on parle aussi de la possibilité de remédier à un certain nombre de problèmes au niveau du cerveau. Le membre propose à cet égard d'inviter le professeur Pierre Vanderhaeghen, lauréat du prix Francqui 2011, qui est parvenu à générer du cortex cérébral, à partir de cellules souches embryonnaires de souris. Il s'agit donc en l'occurrence non seulement de cellules nerveuses, mais également des connexions qui relient ces cellules. Cela ouvre d'énormes possibilités de réparation du cerveau après un traumatisme cérébral, ou peut-être aussi dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

En s'attaquant à la thérapie cellulaire, on se penche par la même occasion sur l'origine de la cellule. Dans les années 1990, l'hôpital Erasme a participé à une expérience européenne portant sur une greffe cérébrale de cellules fœtales dans le cadre de la maladie de Parkinson. L'expérience nécessitait que des cellules soient prélevées sur des embryons avortés de 6 à 8 semaines, ce qui posait naturellement un énorme problème éthique. Cependant, des chercheurs japonais ont récemment réussi à prélever des cellules souches à partir de la peau. Si l'on pouvait travailler à partir de cellules de la peau, les questions éthiques relatives à l'origine des cellules souches ne se poseraient naturellement plus. Il s'agit ici aussi d'un sujet sur lequel le groupe de travail pourrait se pencher.

Een eerste voorstel betreft de geneesmiddelen. Professor Cassiman vermeldde in dit opzicht het EMA, dat trouwens geleid wordt door een Belg, professor Michel Goldman. Spreker weet dat nieuwe strategieën gevolgd worden in de ontwikkeling van geneesmiddelen en dat daarvoor ook fondsen werden vrijgemaakt. Medici zijn er zich stilaan van bewust dat de antibiotica steeds minder doeltreffend worden. Het toenemend aantal resistente microben zal de komende jaren trouwens een groot probleem vormen voor de volksgezondheid. Het is dus nodig andere paden te bewandelen en bijvoorbeeld geneesmiddelen trachten te ontwikkelen die inwerken op de ribosomen. Ribosomen zijn een bijzonderheid in een cel waar momenteel onderzoek naar gedaan wordt. Er wordt gezegd dat binnen vier à vijf jaar ontdekkingen zullen gedaan worden op basis van ribosomen die de mogelijkheid zullen bieden een ganse reeks van ziekten uit te roeien, met inbegrip van bepaalde kankers. Dergelijke ontdekking zal op gelijke hoogte staan met de ontdekking van penicilline. Het zou ongetwijfeld interessant zijn een persoon te horen die hierover meer zou kunnen zeggen, zoals de heer Goldman.

Een ander voorstel betreft de celtherapie. Deze behelst verschillende aspecten. Zo wordt er gewerkt om delen van een ziek hart te vervangen met behulp van stamcellen, en wordt erover gesproken om diabetici te helpen door voor hen een nieuwe pancreas te creëren. Er wordt ook gesproken over de mogelijkheid om een aantal problemen op het niveau van de hersenen te kunnen herstellen. Hierover stelt het lid voor om professor Pierre Vanderhaeghen uit te nodigen, die in 2011 de Francqui-prijs heeft ontvangen. Hij is er in geslaagd om op basis van embryonale stamcellen van muizen hersenschors te creëren, dus niet enkel zenuwcellen maar ook de connecties tussen de verschillende cellen. Dit opent enorme mogelijkheden om de hersenen te herstellen na een hersentrauma of misschien ook de ziekte van Alzheimer.

Door de celtherapie aan te pakken, zou ook de vraag aangepakt worden van de oorsprong van de cel. In de jaren 1990 heeft het Erasmus-ziekenhuis deelgenomen aan een Europees experiment over foetale celtransplantatie in de hersenen in het kader van de ziekte van Parkinson. Daarvoor moesten cellen geoogst worden bij geaborteerde foetussen tussen zes en acht weken oud, wat uiteraard een enorm ethisch probleem stelde. Recent zijn Japanse onderzoekers er echter in geslaagd stamcellen te halen van de huid van personen. Indien er op basis van huidcellen zou kunnen gewerkt worden, stellen de ethische vragen over de oorsprong van de stamcellen zich natuurlijk niet meer. Ook dit zou een onderwerp kunnen zijn waar de werkgroep zich over zou kunnen buigen.

*II. Réunion du 10 juillet 2012***1. EXPOSÉ DE LA PROFESSEUR CATHERINE VERFAILLIE, KULEUVEN, DÉPARTEMENT DÉVELOPPEMENT ET RÉGÉNÉRATION, UNITÉ EMBRYONS ET CELLULES SOUCHES**

L'exposé de la professeur Verfaillie s'intitule « Stamcellen en regeneratieve geneeskunde : a tale of differentiation and dedifferentiation ? ». La médecine régénérative (ou régénératrice) a pour objet de (re) générer des tissus et des organes.

Comment fabrique-t-on un nouvel organe ?

Pour régénérer un organe, par quoi faut-il commencer ? C'est la première chose à savoir. Comme en architecture, il faut tout d'abord disposer d'une structure portante qui servira de base à la construction. Des pierres seront ensuite intégrées à cette structure métallique de base pour former le corps de l'édifice.

De même, si l'on veut fabriquer un organe, il faut construire une structure portante ou « échafaudage » sur laquelle les cellules pourront se fixer. L'un des échafaudages possibles est, par exemple, la structure de l'organe lui-même. Au Minnesota, un nouveau cœur a ainsi été recréé à partir d'un cœur qui avait été prélevé et dépouillé de toutes ses cellules. Pour ce faire, des cellules de muscle cardiaque (myocardiques) et de vaisseau sanguin avaient été implantées dans ce cœur « vide », décellularisé. Il a ensuite pu être constaté que le cœur régénéré se contractait et présentait une activité électrique, ce qui a permis la réalisation d'un ECG.

Pour créer un organe, il faut implanter dans l'échafaudage les différentes cellules présentes dans l'organe. Autrement dit, il faut des cellules myocardiques si l'on veut fabriquer un cœur, des cellules hépatiques si l'on veut fabriquer un foie et des cellules cérébrales pour fabriquer un cerveau, mais il faut aussi les autres types de cellules présentes dans les organes, telles que les cellules de tissu conjonctif et les cellules endothéliales.

Problème 1 : la pénurie d'échafaudages biologiques

Bien qu'il soit possible de régénérer un cœur à partir d'un cœur qui a été dépouillé de ses cellules puis reconstruit, les choses ne sont pas si simples. En effet, il serait plutôt inutile de détruire un cœur en bon état pour ensuite le reconstruire.

C'est pourquoi des ingénieurs chimistes et des bio-ingénieurs mènent de nombreuses recherches sur la possibilité d'utiliser des échafaudages mieux définis qui permettraient de recréer d'une autre manière la

*II. Vergadering van 10 juli 2012***1. UITEENZETTING DOOR PROFESSOR CATHERINE VERFAILLIE, DEPARTEMENT ONTWIKKELING EN REGENERATIE, EENHEID EMBRYO EN STAMCELLEN, KULEUVEN**

De titel van de uiteenzetting van professor Verfaillie is « stamcellen en regeneratieve geneeskunde : a tale of differentiation and dedifferentiation ? ». De regeneratieve geneeskunde of vervangingsgeneeskunde houdt zich bezig met de (re)generatie van weefsels en organen.

Hoe bouwt men een nieuw orgaan ?

Uiteraard is de eerste vraag bij het regenereren van een orgaan : hoe begin je daaraan ? Net zoals bij een bouwwerk heb je eerst een draagstructuur nodig waarop verder kan gebouwd worden. Vervolgens heb je stenen nodig die in de metalen basisstructuur terecht komen om het gebouw af te werken.

Ook voor een orgaan moet een draagstructuur of « *scaffold* » gecreëerd worden, waarin cellen kunnen vastgezet worden. Één van de mogelijk scaffolds is bijvoorbeeld de structuur van het orgaan zelf. Zo werd in Minnesota een hart gerecreëerd door eerst een hart te nemen en daar alle cellen uit te verwijderen. Daarna werden in het « lege », gedecellulariseerde hart harts-piercellen en bloedvatcellen geplaatst. Vervolgens kon worden vastgesteld dat het geregenereerde hart samen-trok en elektrische activiteit vertoonde, zodat een EKG kon worden afgenomen.

Om een orgaan te kunnen maken moeten in de scaffold de verschillende cellen geplaatst worden die aanwezig zijn in het orgaan. Harts-piercellen als je een hart wilt maken, levercellen als je een lever wilt maken, hersencellen als je hersenen wilt maken. Maar ook andere cellen die in organen aanwezig zijn, zoals bindweefselcellen en endotheelcellen, moeten voor-zien worden.

Probleem 1 : te weinig biologische draagstructuren

Ook al kan men een hart recreëren op basis van een hart dat eerst ontmanteld werd en vervolgens heropge-bouwd, toch is dit niet zo eenvoudig. Het heeft immers niet veel zin een goed hart stuk te maken en vervolgens weer op te bouwen.

Daarom wordt nu veel onderzoek verricht naar de mogelijkheid om meer gedefinieerde scaffolds te gebruiken, zodat de structuur van het hart op een andere manier kan gecreëerd worden. Dit onderzoek

structure du cœur. L'échafaudage doit permettre la bonne croissance des cellules qui y seront implantées. Les cellules myocardiques devront donc se trouver là où sont présents les facteurs de croissance des muscles cardiaques, etc.

Cette réalisation a déjà été accomplie, notamment par un groupe de chercheurs de Wake Forest aux États-Unis, qui est parvenu à reconstruire une nouvelle vessie grâce à ce procédé. Les chercheurs ont d'abord créé un échafaudage sur lequel des cellules musculaires, épithéliales et endothéliales ont ensuite été implantées. Une vessie, qui est un organe beaucoup moins complexe qu'un cœur, un cerveau ou un foie, a ainsi pu être fabriquée.

Problème 2 : la pénurie de cellules

Trouver l'échafaudage qui servira de support à la recellularisation n'est pas tout : il faut aussi trouver les cellules en question. L'on pourrait opter pour l'utilisation de cellules matures, comme dans l'exemple du cœur précité. Mais, à nouveau, cela n'aurait pas beaucoup de sens de détruire un cœur pour ensuite le reconstruire.

Cela nous amène au domaine des cellules souches, qui peuvent en théorie donner de nombreux types de cellules.

Deux catégories de cellules souches : les cellules souches adultes et les cellules souches pluripotentes

Il existe deux grandes catégories de cellules souches, à savoir les cellules souches «adultes» et les cellules souches «pluripotentes». Sont considérées comme cellules souches adultes toutes les cellules souches qui ont dépassé le stade embryonnaire. Les cellules souches pluripotentes, quant à elles, sont des cellules souches embryonnaires.

Une cellule souche est comme une page vierge; elle peut théoriquement engendrer toutes les cellules du corps humain. Elle va se spécialiser et devenir finalement un globule rouge, du tissu myocardique ou du tissu musculaire. Une deuxième caractéristique d'une cellule souche est sa capacité à se dupliquer, la cellule fille ainsi créée étant une copie conforme de la cellule d'origine. Il est dès lors possible de créer un très grand nombre de cellules et donc aussi un très grand nombre de cellules matures.

Dans la catégorie des cellules souches adultes, les cellules souches sanguines sont celles que l'on connaît le mieux. Elles sont utilisées, depuis déjà les années 1960, à des fins de transplantation. Dans un premier temps, elles l'ont été chez des personnes atteintes de maladies immunitaires, avant de l'être également régulièrement chez des personnes souffrant de leucémie, d'un lymphome, etc.

gebeurt door chemische ingenieurs en bio-ingenieurs. De draagstructuur moet er toe leiden dat de cellen die er op geplaatst worden er goed gedijen. Hartspiercellen moeten dus op een plaats zitten waar de groeifactoren aanwezig zijn voor hartspieren enzovoort.

Dit is al gebeurd, bijvoorbeeld door een groep in Wake Forest in de Verenigde Staten, die op die manier een nieuwe blaas heeft gecreëerd. Eerst werd een *scaffold* gemaakt en daar werden spier-, epitheel- en endotheelcellen op geplaatst. Zo kon een urineblaas gemaakt worden, dat een veel eenvoudiger orgaan is dan een hart, hersenen, of een lever.

Probleem 2 : onvoldoende cellen

Er is niet enkel het probleem van de drager van de cellen, maar ook waar al die cellen moeten gehaald worden. Er zou kunnen geopteerd worden voor het gebruik van mature cellen, zoals gebeurd is bij het hart in bovenstaand voorbeeld. Ook hier is het echter wat onzinnig eerst een hart stuk te maken om het vervolgens weer op te bouwen.

Daardoor komt men in het gebied van stamcellen, die in theorie heel wat verschillende celsoorten kunnen maken.

Twee klassen van stamcellen : volwassen stamcellen en pluripotente stamcellen

Er zijn twee grote klassen van stamcellen : «volwassen» stamcellen en «pluripotente» stamcellen. Als volwassen stamcellen wordt alles beschouwd na het stadium van embryo. De pluripotente stamcellen zijn embryonale stamcellen.

Een stamcel is als een onbeschreven blad en kan in theorie alle cellen van ons lichaam maken. Zij specialiseert zich en zal uiteindelijk rode bloedcel worden, of hartspierweefsel, of spierweefsel. Een tweede kenmerk van een stamcel is dat ze zichzelf kan dupliceren. De dochtercel die eruit voortkomt is een exacte kopie van de begincel. Dit betekent dat je een hele grote hoeveelheid cellen en dus ook een grote hoeveelheid mature cellen kan maken.

Van de volwassen stamcellen zijn de bloedstamcellen het best bekend. Bloedstamcellen worden al sinds de jaren 1960 gebruikt voor transplantaties, in eerste instantie van individuen met immuunziekten, later ook regelmatig voor personen die lijden aan leukemie, personen met lymfoma enzovoort.

D'autres cellules souches, qui sont connues depuis un certain temps déjà, sont présentes dans différents autres organes, tels que la peau et les intestins. Le professeur Vanderhaeghen ne manquera sûrement pas de donner tout à l'heure de plus amples explications sur les cellules souches présentes dans le cerveau.

Les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes présentent des caractéristiques positives et d'autres négatives. Ces cellules vieillissent et ne peuvent donc pas être multipliées à l'infini. Elles se différencient en un certain nombre de types cellulaires. Par exemple, une cellule souche sanguine peut engendrer dix cellules sanguines différentes, mais pas des cellules cérébrales. Pour fabriquer un organe où différents types de cellules devront coexister, il faut faire croître des populations de cellules souches différentes, qui seront implantées et réunies dans cet organe.

Les cellules souches sanguines adultes, qui proviennent de la moelle osseuse, du sang de cordon ombilical ou d'ailleurs, sont pour le moment les seules à être utilisées sans essais cliniques. Par ailleurs, un certain nombre d'essais cliniques sont réalisés avec, par exemple, des cellules souches mésenchymales, des cellules souches de cartilage et des cellules souches osseuses.

Les cellules souches embryonnaires

L'autre grande catégorie de cellules souches est celle des cellules souches embryonnaires, qui proviennent d'un embryon à un stade très précoce. Après la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, il se produit une multiplication cellulaire qui donnera naissance à un blastocyste. Un blastocyste est une petite sphère dont les cellules périphériques donneront naissance au placenta, tandis que les cellules de la masse interne forment le bouton embryonnaire à partir duquel se développera l'embryon. Pour créer des cellules souches embryonnaires, on a recours à des ovules fécondés surnuméraires inutilisés lors de fécondation *in vitro* (FIV) dans les cliniques spécialisées. Avec le consentement éclairé des parents, les cellules de la masse interne des blastocystes concernés sont prélevées et mises en culture en vue de leur multiplication.

Andere stamcellen die al een tijdje bekend zijn, zijn aanwezig in verschillende andere organen, zoals de huid en de darmen. Professor Vanderhaeghen zal straks ongetwijfeld meer uitleg geven over de stamcellen die in de hersenen aanwezig zijn.

Volwassen stamcellen

Volwassen stamcellen hebben positieve en negatieve eigenschappen. Deze cellen verouderen, wat betekent dat ze niet ongelimiteerd kunnen geëxpandeerd worden. Ze differentiëren in een aantal celtypen. Een bloedstamcel kan bijvoorbeeld tien verschillende bloedcellen maken maar kan geen hersencellen maken. Om een orgaan te bouwen waarbij je verschillende soorten cellen moet samen zetten, is het nodig om verschillende stamcelpopulaties te laten groeien, en die vervolgens samen te zetten in een orgaan.

Momenteel is de volwassen bloedstamcel, of die nu uit beenmerg of navelstrengbloed of van elders komt, de enige die gebruikt wordt zonder klinische trials. Er lopen ook een aantal klinische trials met bijvoorbeeld mesenchymale, kraakbeen- en botstamcellen.

Embryonale stamcellen

De andere grote klasse van stamcellen zijn de embryonale stamcellen, die afkomstig zijn uit een vroegstadig embryo. Na de bevruchting van een zaadcel en een eicel vindt een vermenigvuldiging plaats tot een blastocyst. Dit is een ballonnetje waarvan de buitenste cellen deel zullen uitmaken van de moederkoek, en de binnenste cellen het begin vormen van een mens of een muis. Om embryonale stamcellen te creëren worden overgebleven bevruchte eicellen van IVF-ziekenhuizen gebruikt. Die worden, na informed consent van de ouders, gebruikt om de cellen aan de binnenkant van de blastocyst op kweekschalen te plaatsen en langdurig te expanderen.

Afin d'illustrer les caractéristiques des cellules souches, la professeur Verfaillie prend l'exemple de souris vertes. Ces souris existent bel et bien, mais leur couleur verte n'est visible que sous un laser. On peut féconder un ovule d'une souris verte avec un spermatozoïde d'une souris verte afin de créer une cellule souche embryonnaire verte. Ces cellules peuvent être multipliées à l'infini et faire l'objet de nombreuses duplications. Le processus a déjà été décrit en 1980. Les cellules en question sont particulières, car ce sont les seules capables de recréer la souris entière. La preuve en a été apportée par l'injection de cellules vertes dans un blastocyste d'une souris grise ordinaire, car si ce blastocyste est implanté dans l'utérus d'une souris ordinaire en pseudo-gestation, il donnera naissance à des souriceaux-chimères tachetés de vert et de gris. Ces souriceaux sont donc constitués en partie de cellules vertes et en partie de cellules ordinaires, si bien que chaque tissu de leur organisme contient à la fois des cellules vertes et des cellules ordinaires. En accouplant une chimère femelle avec une chimère mâle, on peut obtenir une souris entièrement verte grâce à une seule cellule souche embryonnaire implantée dans le blastocyste, ce qui signifie que cette cellule souche embryonnaire est capable d'engendrer toutes les cellules de l'organisme de la souris.

En 1998, on a décrit, pour la première fois, des cellules souches embryonnaires humaines, lesquelles sont réputées être relativement similaires aux cellules souches embryonnaires de la souris, malgré quelques différences. L'expérience des spécimens tachetés de vert réalisée chez la souris ne peut bien évidemment pas l'être chez l'homme. Afin de prouver le grand potentiel des cellules souches concernées, on les injecte dans une souris dépourvue de système immunitaire. On constate alors la formation de tératomes, c'est-à-dire de tumeurs bénignes où sont entremêlés des tissus de différents organes, par exemple d'intestin, de rein, de cerveau, etc. Cela montre que ces cellules sont pluripotentes et par conséquent capables d'engendrer tous les types de cellules, mais cela indique également qu'elles sont dangereuses puisqu'elles provoquent des tumeurs. De nombreuses recherches doivent encore être menées à ce sujet.

En 2001, le NIH américain (*National Institutes of Health*) a publié sur son site Internet que l'on pouvait probablement engendrer tous les types de cellules à partir de cellules souches embryonnaires, bien que cela ne soit pas encore possible actuellement.

Ces cellules présentent l'avantage de ne pas vieillir et de pouvoir dès lors être massivement multipliées. De plus, elles peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire et générer toutes les cellules nécessaires à la fabrication d'un organe. Le problème qui se pose si l'on souhaite utiliser ces cellules à des fins de transplantation, c'est qu'il s'agit de cellules allogènes, c'est-à-dire ne provenant pas de l'individu lui-même, si

Om de eigenschappen van stamcellen aan te tonen, geeft professor Verfaillie het voorbeeld van groene muizen. Die bestaan wel degelijk, maar hun groene kleur wordt enkel zichtbaar onder een laser. Je kan een eicel van een groene vrouwtjesmuis samenbrengen met een zaadcel van een groene mannetjesmuis om een groene embryonale stamcel te maken. Die cellen kunnen ongelimiteerd geëxpandeerd worden en talrijke verdubbelingen ondergaan. Dit werd reeds in 1980 beschreven. Wat die cellen bijzonder maakt, is dat het de enige cellen zijn die in staat zijn de volledige muis opnieuw te maken. Dit werd aangetoond door de groene cellen toe te voegen aan een blastocyst van een gewone grijze muis. Als die blastocyst in de baarmoeder wordt geplaatst van een pseudo-zwangere gewone muis, dan krijg je « chimère » babymuizen die groen en grijs gespikkeld zijn. Zij bestaan dus gedeeltelijk uit groene en gedeeltelijk uit gewone cellen, waarbij ieder weefsel van hun lichaam wat groene en wat gewone cellen zal hebben. Plaats je een chimere vrouwtje samen met een chimere mannetje, dan kan je een volledig groene muis maken uit de ene embryonale stamcel die je in de blastocyst geplaatst hebt. Dit betekent dat die embryonale stamcel alle cellen van het lichaam van de muis kan creëren.

In 1998 werden voor de eerste maal humane embryonale stamcellen beschreven. Er wordt gedacht dat ze vrij gelijkaardig zijn aan de embryonale stamcellen van muizen, alhoewel er wat verschillen zijn. Het is uiteraard onmogelijk het groen-gespikkeld experiment te doen bij mensen. Om aan te tonen dat deze cellen heel wat in hun mars hebben, worden ze geïnjecteerd in een muis die geen immuunsysteem heeft. Daar wordt dan de vorming vastgesteld van teratomen, goedaardige tumoren waar stukjes darm, nier, hersenen enzovoort door mekaar geweven zitten. Dit toont dat deze cellen pluripotent zijn en dus alle soorten cellen kunnen maken. Dat betekent echter ook dat ze gevaarlijk zijn omdat ze tumoren maken. Hierover is nog veel onderzoek nodig.

In 2001 heeft de *National Institutes of Health* (NIH) in de Verenigde Staten op hun website de informatie geplaatst dat je van embryonale stamcellen waarschijnlijk alle soorten cellen kan maken, alhoewel dit momenteel nog niet mogelijk is.

Het voordeel is dat deze cellen niet verouderen en dus massief kunnen geëxpandeerd worden. Ze kunnen bovendien differentiëren in alle celtypen en alle cellen genereren die nodig zijn om een orgaan te bouwen. Wens je deze cellen te gebruiken voor transplantatie, dan stelt zich wel het probleem dat het allogene cellen zijn, dus niet afkomstig van de persoon zelf. Dat betekent dat anti-afstotingsmedicatie nodig zal zijn.

bien qu'une médication antirejet sera nécessaire. L'on ne sait pas encore précisément comment fabriquer des cellules matures.

Dans le cas des cellules embryonnaires, il subsiste naturellement la question de savoir s'il est admissible, d'un point de vue éthique, d'utiliser un ovule fécondé, donc une vie potentielle, pour obtenir des cellules souches embryonnaires.

Le paysage épigénétique de Waddington

Le développement s'effectue par étapes de différenciation successives et irréversibles. En 1957 déjà, le biologiste Conrad Hal Waddington a expliqué que la différenciation, soit l'apprentissage de tâches de plus en plus spécialisées par les cellules, pouvait être illustrée par l'image d'une balle se trouvant au sommet d'une montagne. Lorsque la balle descend à flanc de colline, plusieurs options de trajectoire s'offrent successivement à elle, sans qu'elle ne puisse jamais revenir sur un choix antérieur. En bout de course, elle finit par atterrir dans une vallée déterminée, qu'elle ne pourra plus quitter. De même, une cellule doit faire des choix et devenir, par exemple, une cellule sanguine ou une cellule musculaire. Et de même, elle ne pourra pas revenir sur les choix qu'elle aura effectués précédemment. On admettait auparavant qu'il n'y avait de dédifférenciation qu'en cas de cancer, la dédifférenciation se traduisant, dans la métaphore de la balle, par la possibilité pour celle-ci de revenir sur un choix antérieur et donc de remonter la pente.

En 1997, le monde apprenait la naissance de la brebis Dolly à Edimbourg. Cette nouvelle a alimenté la théorie selon laquelle il n'était probablement pas tout à fait exact de postuler que la différenciation était un processus à sens unique. En effet, Dolly était issue d'une cellule de peau prélevée sur une autre brebis. Cette cellule a ensuite été reprogrammée en une cellule semblable à une cellule souche embryonnaire. Une toute nouvelle brebis a en fait été fabriquée à partir d'une cellule de peau, ce qui suppose une dédifférenciation complète ainsi qu'une redifférenciation.

Beaucoup plus tôt, en 1957 également — hasard du calendrier —, John Gurdon, un autre chercheur britannique, avait montré qu'en implantant le noyau d'une cellule de grenouille albinos dans un ovocyte énucléée d'une grenouille brune, on pouvait créer toute une série de grenouilles albinos. Il s'agissait également en l'espèce d'un processus de dédifférenciation d'une cellule adulte de grenouille vers une cellule embryonnaire, à partir de laquelle des grenouilles ont à nouveau pu être engendrées.

Cette découverte a ouvert la voie aux constatations du chercheur japonais Shinya Yamanaka, qui a publié deux études retentissantes en 2006 et en 2007. Dans

Het is nog niet precies bekend hoe mature cellen gemaakt moeten worden.

Voor embryonale cellen blijft uiteraard de ethische vraag of het al dan niet ethisch correct is om een bevruchte eicel, en dus een potentieel leven, te gebruiken om embryonale stamcellen te maken.

Waddington's epigenetisch landschap

Ontwikkeling gebeurt in opeenvolgende irreversibele differentiatiestappen. Reeds in 1957 stelde de bioloog Conrad Hal Waddington dat differentiatie, het aanleren van meer en meer gespecialiseerde zaken in de cellen, kon geïllustreerd worden met het beeld van een balletje boven op een berg. Als het balletje naar beneden rolt, moet het steeds weer keuzes maken over de weg die het zal volgen. Het kan niet terugkomen op die keuzes en belandt ten slotte in één bepaalde vallei, waaruit het niet meer weg kan. Ook een cel moet keuzes maken: wordt ze bijvoorbeeld bloedcel of spiercel? Ook de cel kan niet van keuze veranderen. Van dedifferentiatie, wat er op neer komt dat het balletje terug zou kunnen komen op een keuze en dus weer naar boven zou kunnen rollen, werd vroeger aangenomen dat het enkel gebeurde in kanker.

In 1997 werd het schaap Dolly gecreëerd in Edinburgh. Dit gaf voeding aan de theorie dat het eenrichtingsverkeer van differentiatie waarschijnlijk toch niet zo correct was. Bij Dolly was men immers vertrokken van een huidcel van een schaap. Die was dan omgezet in een embryonale stamcelachtige cel. Eigenlijk werd een volledig nieuw schaap gemaakt uit een huidcel. Dit vergt een volledige dedifferentiatie en een redifferentiatie.

Reeds veel vroeger, toevallig ook in 1957, had John Gurdon, een andere Britse onderzoeker, met kikkers aangetoond dat je door de kern van een cel van een albino-kikker te plaatsen in een eicel van een bruine kikker waaruit de kern werd gehaald, een hele reeks albino-kikkertjes kan creëren. Ook dit is een dedifferentiatieproces van een mature kikkercel naar een embryo en terug naar kikkers.

Dit heeft geleid tot de bevindingen die beschreven zijn door de Japanse onderzoeker Shinya Yamanaka, die in 2006 en 2007 twee zeer ophefmakende studies

ces études, il a montré qu'il était possible, chez la souris, puis chez l'homme et désormais chez de nombreuses espèces, d'obtenir une cellule similaire à une cellule souche embryonnaire en prélevant une cellule de peau et en y insérant quatre fragments de matériel génétique. Cette cellule, appelée «cellule souche pluripotente induite» («CSPi» ou «cellule iPS» suivant l'abréviation anglaise), n'est pas tout à fait identique à une cellule souche embryonnaire, mais elle lui ressemble beaucoup. Tout comme les cellules souches embryonnaires, ces cellules iPS peuvent, après avoir été implantées dans un blastocyste de souris, également donner naissance à des souriceaux.

En fait, sur toutes les personnes ici présentes, il est possible de prélever des cellules et de fabriquer, à partir d'elles, des cellules semblables aux cellules souches embryonnaires au moyen d'une procédure qui prend un ou deux mois.

La théorie de Conrad Waddington, selon laquelle les balles ne peuvent évoluer que vers le bas, n'est de toute évidence pas tout à fait exacte. Les balles peuvent non seulement gravir une pente, mais elles peuvent aussi sauter par-dessus de petites collines et ainsi atterrir dans une autre vallée. En effet, il apparaît à présent qu'une cellule cérébrale ou hépatique peut également être créée à partir d'un fibroblaste, sans qu'il faille remonter jusqu'au sommet de la montagne. Il est tout simplement possible de sauter d'une vallée dans une autre.

Il s'agit naturellement d'une donnée très importante, car il est désormais possible de créer, à partir de cellules matures, des cellules pluripotentes très semblables aux cellules souches embryonnaires. En l'occurrence, la question de la destruction d'embryons surnuméraires ne se pose bien évidemment plus. Cela ouvre des possibilités pour la fabrication de cellules souches de synthèse plus modernes pour l'ingénierie tissulaire ou de tissus qui pourraient être utilisés par l'industrie pharmaceutique en vue de la création de modèles de maladies ou à des fins de transplantation.

Génération de tissu hépatique à partir de cellules souches

La KULeuven consacre actuellement beaucoup de temps à tenter de fabriquer des cellules hépatiques que l'industrie pharmaceutique pourrait utiliser pour vérifier si des médicaments sont toxiques et pour analyser comment ils seront métabolisés par le foie, et qui pourraient permettre d'étudier les infections hépatiques, le développement de la médication y afférente et la manière dont les infections surviennent.

Pour ce faire, on emploie des cellules souches à partir desquelles on essaie de fabriquer des cellules hépatiques matures. Cela est désormais possible au

publiceerde. In die studies toonde hij aan dat je bij een muis, nadien bij een mens, en nu bij heel veel dieren, een huidcel kan nemen en daar met toevoeging van vier stukjes genetisch materiaal een cel kan bekomen die gelijk is aan een embryonale stamcel. Deze «induced pluripotente stam cell (iPS cel) is niet exact hetzelfde als een embryonale stamcel, maar leunt er toch dicht tegenaan. Die iPS cellen kunnen net zoals embryonale stamcellen ook aanleiding geven tot muisjes, na transplantatie in de blastocyst van muizen.

Eigenlijk kan dus van alle toehoorders die hier aanwezig zijn, cellen afgenomen worden en kunnen daarvan cellen gemaakt worden die equivalent zijn aan embryonale stamcellen door een procedure die één of twee maanden werk vergt.

Blijkbaar is de theorie van Conrad Waddington, die stelde dat balletjes enkel van boven naar beneden kunnen rollen, niet helemaal waar. De balletjes kunnen niet enkel bergop rollen, maar ze kunnen ook over heuvels springen om zo in een andere vallei terecht te komen. Het is nu immers blijkbaar ook zo dat een hersencel of een levercel kan gemaakt worden uit een fibroblast, zonder helemaal naar de top van de berg te moeten gaan. Je kan simpelweg van de ene vallei naar de andere springen.

Dit is natuurlijk erg belangrijk nieuws, omdat het nu mogelijk is pluripotente cellen te maken uit mature cellen, die heel veel gelijkenissen vertonen met embryonale stamcellen. Uiteraard is de kwestie van de destructie van restembryos niet meer aan de orde. Dit opent mogelijkheden om designer stamcellen te maken voor «tissue engineering» of het maken van weefsels, voor de farmaceutische industrie, om ziektemodellen te creëren of voor transplantatie.

Generatie van leverweefsel van stamcellen

Aan de KULeuven wordt momenteel veel tijd besteed aan het trachten te maken van levercellen die zouden kunnen gebruikt worden door de farmaceutische industrie om te zien of geneesmiddelen toxisch zijn, om te zien hoe geneesmiddelen die door de lever gaan gemetaboliseerd worden, en voor het bestuderen van hepatitisinfecties, de ontwikkeling van medicatie ervoor en het bekijken van hoe de infecties gebeuren.

Dit gebeurt door stamcellen te nemen waarna men er mature levercellen uit tracht te maken. Dat is nu tenminste gedeeltelijk mogelijk, en daarover werd

moins partiellement, comme en attestent les résultats publiés à ce sujet (1). On parle toutefois de cellules « hépatocytes induites » (ou, en anglais, « hepatocyte-like »), car les cellules fabriquées de cette manière ne sont pas encore tout à fait identiques à de véritables cellules du foie. Les recherches montrent que les cellules hépatiques primaires, qui proviennent du foie et qui sont testées immédiatement, fonctionnent toujours mieux que les cellules créées à partir de cellules souches embryonnaires. Si ces dernières assurent effectivement des fonctions hépatiques et, par conséquent, produisent de l'albumine, sont capables de produire de l'urée et de détoxifier les médicaments, elles le font cependant moins bien que les cellules hépatiques primaires.

Une série de projets européens et flamands sont actuellement en cours pour tenter de reproduire entièrement le foie, organe à l'architecture très complexe. Si l'on veut fabriquer un foie, il ne suffit pas de disposer d'une seule cellule, mais il faut des cellules hépatiques, des cellules endothéliales et toute une série d'autres cellules afin de tenter de reproduire au mieux le foie, à moins que le processus de maturation ne se poursuive in vivo.

À la KULeuven, des chercheurs tentent de purifier les différents éléments cellulaires des cellules souches pluripotentes (hépatocytes et cellules endothéliales). Ceux-ci sont modifiés génétiquement de manière à ce que les différentes cellules puissent être identifiées grâce à leur couleur fluorescente spécifique. Une cellule hépatocyte est par exemple rouge, une cellule endothéliale par exemple verte, afin que l'on puisse identifier immédiatement, dans une structure tridimensionnelle, quelle cellule a quel phénotype. Une autre manipulation génétique fait en sorte qu'une cellule contienne des « sonnettes d'alarme » capables de réagir aux toxines.

Au moyen de polymères, on tente de reproduire la structure du foie, soit l'armature du bâtiment. Des capteurs capables de mesurer la fonction cellulaire sont également introduits. Cela excède largement le champ d'action des biologistes cellulaires et est réalisé en coopération avec des ingénieurs partout en Europe.

Pour construire un bioréacteur sinusöide hépatique, on construit une armature dans laquelle on implante des cellules endothéliales du foie ainsi que des cellules hépatiques. Les hépatocytes se trouvent au milieu de la structure et les cellules endothéliales de part et d'autre. Une membrane poreuse a été créée pour ce faire. Des polymères spéciaux sont utilisés pour la construction de la structure. Et enfin, les ingénieurs y

gepubliceerd (1), maar de cellen worden « *hepatocyte-like* » genoemd. Ze zijn immers nog niet helemaal hetzelfde als echte levercellen. Uit het onderzoek blijkt dat primaire levercellen, die uit de lever komen en onmiddellijk getest worden, nog steeds beter functioneren dan de cellen gecreëerd van de embryonale stamcellen. Deze laatste hebben wel degelijk functies als de lever en produceren dus albumine, kunnen urea produceren en kunnen medicatie detoxifiëren, maar allemaal wat minder goed dan primaire levercellen.

Er lopen een aantal Europese en Vlaamse projecten om te trachten de lever volledig na te bootsen, een orgaan met een heel strakke architectuur. Om te proberen een lever te maken is één cel niet genoeg, maar zijn levercellen nodig, endotheelcellen en een heleboel andere cellen om te trachten de lever zo goed mogelijk na te bootsen, tenzij je het verder laat uitrijpen in vivo.

Aan de KULeuven probeert men de verschillende elementen van de pluripotente stamcellen aan te zuiveren (hepatocyten en endotheelcellen). Deze worden genetisch gemodificeerd zodat de verschillende cellen kunnen geïdentificeerd worden door hun eigen fluorescente kleur. Een hepatocytcel is bijvoorbeeld rood, een endotheelcel bijvoorbeeld groen, zodat bij een 3-D structuur onmiddellijk kan gezien worden welke cel welk fenotype heeft. Een andere genetische manipulatie zorgt ervoor dat een cel « alarmbelletjes » bevat, die kunnen reageren op toxines.

Met polymeren wordt getracht het gebouw of de leverstructuur na te bootsen. Ook sensoren die de celfunctie kunnen meten worden geïntroduceerd. Dit gaat veel verder dan wat celbiologen doen en daarvoor wordt samengewerkt met ingenieurs overall in Europa.

Om een leversinusöide bioreactor te bouwen wordt een gebouw voorzien, waarop endotheelcellen uit de lever worden geplaatst samen met levercellen. In het gebouw bevinden de hepatocyten zich in het midden van de structuur en de endotheelcellen aan de beide kanten ervan. Om dit te kunnen doen werd een poreus membraan gecreëerd. Er worden speciale polymeren gebruikt om de structuur te bouwen. Ten slotte moeten

(1) Roelandt, P., Pauwelyn, K., Sancho-Bru, P., Subramanian, K., Bose, B., Ordovas, L., Vanuytsel, K., Geraerts, M., Firpo, M., De Vos, R., Fevery, J., Nevens, F., Verfaillie, C. (2010), « Human embryonic and rat adult stem cells with primitive endoderm-like phenotype can be fated to definitive endoderm, and finally hepatocyte-like cells », PloS one, 5 (8), e12101.

(1) Roelandt, P., Pauwelyn, K., Sancho-Bru, P., Subramanian, K., Bose, B., Ordovas, L., Vanuytsel, K., Geraerts, M., Firpo, M., De Vos, R., Fevery, J., Nevens, F., Verfaillie, C. (2010). Human embryonic and rat adult stem cells with primitive endoderm-like phenotype can be fated to definitive endoderm, and finally hepatocyte-like cells. PloS one, 5 (8), e12101.

implantent des mini-électrodes afin qu'un certain nombre de fonctions des cellules puissent être mesurées. Il s'agit bien entendu de travaux de longue haleine, qui sont encore pleinement en cours.

La professeur Verfaillie donne ensuite des exemples de raisons justifiant la construction d'un bioréacteur tissulaire. En ce qui concerne les cellules du foie, l'hépatite C constitue toujours un problème important, de même que l'hépatite B. Pour des raisons génétiques, un certain nombre de personnes ne réagissent pas à la médication utilisée actuellement. Théoriquement, on pourrait prélever des fibroblastes d'un patient dont on sait qu'il présente une résistance connue au traitement, en vue de fabriquer des cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS) à partir desquelles des hépatocytes fonctionnels pourraient être créés.

Dans une publication récente, il a été souligné que ce système d'hépatocytes produits à partir de cellules souches peut être infecté par l'hépatite C et que la médication qui fonctionne chez les patients atteints d'hépatite C fonctionne également dans le système de culture. Il est donc désormais possible de créer des lignées de cellules issues de personnes ne réagissant pas à la médication. On peut ensuite tester, sur ces lignées de cellules, de nouveaux médicaments en vue d'identifier les substances auxquelles ces personnes réagiront.

Une deuxième application consiste à étudier si l'on peut prévoir comment les médicaments seront métabolisés et s'ils sont toxiques. Cela augmenterait la probabilité de commercialiser un médicament qui fonctionne bien, sans effets secondaires.

On peut également avoir recours à ce système pour trouver des molécules qui permettent au foie de mieux se régénérer. En effet, des cellules progénitrices sont également présentes dans le foie même, mais on dispose encore de connaissances trop lacunaires sur la manière dont le foie peut se régénérer lui-même.

Enfin, mais il s'agit de l'application la plus complexe, les cellules en question pourraient être utilisées à des fins de transplantation chez des patients atteints de maladies hépatiques. Le problème majeur reste actuellement que ces cellules provoquent des tumeurs. Tant que l'on n'est pas sûr à 100 % qu'il ne reste plus aucune cellule souche embryonnaire indifférenciée, le risque de développement d'un tératome ne peut jamais être exclu.

de ingénieurs er mini-electrodes in plaatsen zodat een aantal functies van de cellen kunnen gemeten worden. Dit is uiteraard een werk van lange adem en er wordt nog volop aan gewerkt.

Vervolgens geeft professor Verfaillie enkele voorbeelden van de redenen om dergelijke weefsel bioreactor te bouwen. Wat de levercellen betreft is hepatitis C nog steeds een groot probleem, net zoals hepatitis B. Een aantal mensen reageren niet op de medicatie die momenteel wordt gebruikt. Er zijn genetische redenen waarom deze mensen niet reageren op de medicatie. Theoretisch zou je kunnen fibroblasten nemen van een patiënt waarvan je weet dat hij een gekende resistentie heeft tegen de behandeling. Daarvan worden dan iPS-cellen gemaakt (induced pluripotente stamcellen) en daarvan kunnen functionele hepatocyten gemaakt worden.

Recent werd gepubliceerd dat dit systeem, dus de hepatocyten van stamcellen, kan geïnfecteerd worden met hepatitis C en dat medicatie die werkt in patiënten met hepatitis C ook werkt in het kweekstelsel. Dus kunnen nu cellijnen gemaakt worden afkomstig van personen die niet reageren op medicatie. Daarop kunnen vervolgens nieuwe geneesmiddelen getest worden om te zien waar deze personen wel op zullen reageren.

Een tweede reden is om te kijken of er kan voorspeld worden hoe medicaties zullen gemetaboliseerd worden en of ze toxisch zijn. Zo verhoogt de kans dat een geneesmiddel op de markt komt dat geen neveneffecten heeft en goed werkt.

Dit systeem kan ook gebruikt worden om moleculen te vinden die de lever toelaten zichzelf beter te genezen. Er zijn immers ook voorlopercellen in de lever zelf aanwezig maar er is nog niet genoeg kennis over hoe de lever zichzelf kan genezen.

Uiteindelijk, maar dat is het moeilijkste deel, zouden deze cellen gebruikt kunnen worden voor transplantatie in patiënten met leverziekten. Het grote probleem daarbij blijft voorlopig nog dat deze cellen tumoren maken. Zolang men niet 100 % zeker is dat ongedifferentieerde embryonale stamcellen volledig weg zijn, zal er altijd een risico blijven bestaan dat er zich een teratoom ontwikkelt.

2. EXPOSÉ DE M. PIERRE VANDERHAEGHEN, PROFESSEUR, INSTITUT DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE EN BIOLOGIE HUMAINE ET MOLÉCULAIRE (IRIBHM), ULB

Le professeur Vanderhaegen annonce que son exposé se focalisera, au travers d'exemples de l'utilisation des cellules-souches pluripotentes, sur les maladies du cerveau, en particulier du cortex cérébral.

Le cortex cérébral constitue littéralement l'écorce de notre cerveau, mais contrairement à ce que pourrait suggérer le terme «écorce», le cortex est véritablement le cœur de la fonction cérébrale chez l'homme. C'est le siège des fonctions dites cognitives supérieures.

La plupart des maladies neurologiques qui touchent le cerveau touchent en particulier le cortex cérébral : accidents cardio-vasculaires, maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, épilepsies ..., de même que des maladies plus neuro-psychiatriques telles que les syndromes apparentés à l'autisme et à la schizophrénie. Si la physio-pathologie de ces dernières est moins comprise, elles touchent néanmoins très vraisemblablement le cortex cérébral.

Savoir comment produire du cortex cérébral présente un double intérêt : d'une part, pouvoir un jour remplacer les pièces endommagées du cortex cérébral via la thérapie cellulaire — il s'agit de recherches à très long terme —, d'autre part, rechercher de nouveaux médicaments pour les maladies neurologiques qui touchent le cortex cérébral et pour lesquelles les traitements existants sont largement insuffisants.

Peut-on contribuer à la réparation du cortex cérébral ou à la recherche sur les maladies du cortex cérébral à partir de cellules-souches, sachant qu'elles sont assez simples alors que le cortex cérébral est une structure complexe, constituée d'un grand nombre de cellules nerveuses différentes, incapables de se régénérer ?

L'orateur et son équipe travaillent sur des cellules embryonnaires souches, qu'on peut qualifier d'immortelles parce qu'elles ont la capacité de se régénérer d'une façon indéfinie et de pluripotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire. Elles ont été identifiées d'abord chez la souris puis chez l'homme à partir de cette petite zone appelée la masse interne du blastocyste, à partir d'embryons très précoces.

Dès leur découverte, en particulier chez l'espèce humaine, ces cellules-souches embryonnaires ont ouvert de nombreuses perspectives à la fois en recherche fondamentale pour mieux comprendre le développement embryonnaire humain et dans la perspective de la thérapie cellulaire et de la recherche de nouveaux médicaments.

2. UITEENZETTING VAN DE HEER PIERRE VANDERHAEGHEN, HOGLERAAR, INSTITUT DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE EN BIOLOGIE HUMAINE ET MOLECULAIRE (IRIBHM), ULB

Professor Vanderhaegen verklaart dat zijn uiteenzetting zich toespitst op hersenaandoeningen en in het bijzonder aandoeningen van de hersenschors, door middel van het gebruik van pluripotente stamcellen.

De hersenschors is letterlijk de schors om onze hersenen, maar in tegenstelling tot wat men zou kunnen begrijpen uit het woord «schors», is de hersenschors echt het centrum van alle hersenactiviteit bij de mens. Hier vinden alle hogere cognitieve functies plaats.

De meeste neurologische aandoeningen die de hersenen aantasten, tasten in de eerste plaats de hersenschors aan : cardiovasculaire accidenten, neuro-degeneratieve ziekten zoals Alzheimer, epilepsie, ... alsook neuropsychiatrische ziekten, zoals syndromen verwant aan autisme en schizofrenie. Hoewel de psychopathologie van die laatste categorie van ziekten minder goed gekend is, heeft zij naar alle waarschijnlijkheid te maken met de hersenschors.

Als we wisten hoe we hersenschors moeten produceren, zou dat meerdere voordelen hebben : enerzijds zouden we dan in de toekomst beschadigde delen van de hersenschors kunnen vervangen met stamceltherapie — het gaat hier om onderzoek op zeer lange termijn — en anderzijds zouden we nieuwe geneesmiddelen kunnen ontwikkelen voor de neurologische aandoeningen die de hersenschors aantasten en waarvoor er tot op heden geen afdoende behandeling bestaat.

Kan de hersenschors hersteld worden en kunnen ziekten die de hersenschors aantasten genezen worden met stamcellen, als men weet dat die stamcellen vrij eenvoudig zijn terwijl de hersenschors een complexe structuur heeft en bestaat uit een groot aantal verschillende zenuwcellen, die niet kunnen regenereren ?

Spreker en zijn team werken op embryonale stamcellen die als onsterfelijk kunnen worden beschouwd, omdat zij zich eendeloos kunnen regenereren en pluripotent zijn : zij kunnen zich ontwikkelen tot om het even welk celtype. Ze werden eerst bij muizen ontdekt en daarna bij de mens, vanuit de kleine zone die de interne massa van de blastocyst wordt genoemd, voortkomend uit zeer jonge embryo's.

Meteen na hun ontdekking — in het bijzonder bij de mens — openden de embryonale stamcellen enorm veel perspectieven, zowel op het vlak van de fundamentele research, om de ontwikkeling van het embryo bij de mens beter te leren begrijpen, als op het vlak van celtherapie en het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.

Ces dernières années, on a tenté de déterminer dans quelle mesure à partir de ces cellules-souches embryonnaires on pourrait générer quelque chose qui se rapproche du cortex cérébral.

De manière très simplifiée, on travaille au départ de cellules embryonnaires souches de souris, cellules qui sont toutes les mêmes et capables de proliférer et se différencier en n'importe quel type cellulaire (cellules «ES»). On peut les différencier en cellules «précurseurs» du cortex cérébral, qui sont encore capables de se diviser mais qui n'ont comme potentiel de différenciation qu'une spécialité à devenir du cortex cérébral, et qui ensuite sont capables de se différencier en différents types de cellules nerveuses, lesquelles ne sont plus capables de se diviser ni de se régénérer mais qui ont été toutes générées exclusivement en laboratoire à partir de quelques cellules embryonnaires souches.

Partant d'une population uniforme de cellules pluripotentes, on arrive à une structure très hétérogène de cellules nerveuses et les différents types de cellules nerveuses ainsi générées rappellent une partie de la complexité du cortex cérébral. À titre d'exemple, on retrouve des cellules nerveuses des six couches dont est composé le cortex cérébral.

Il s'agit maintenant de déterminer si ces cellules nerveuses pourraient fonctionner dans un cerveau. Des cellules différenciées ont été transplantées dans des cerveaux de souris nouveau-nées. On découvre alors une innervation importante du cerveau de la souris greffée par le transplant. L'analyse neuro-anatomique et physiologique de ces neurones a démontré que l'innervation du cerveau par les transplants ne s'opère pas au hasard. Elle récapitule le cortex cérébral natif. Cette constatation a évidemment nourri beaucoup d'espoirs quant à la génération de cellules nerveuses du cortex cérébral à partir de cellules embryonnaires souches.

Dans un deuxième temps, le devenir de ces cellules a été testé dans le cerveau de souris adultes ayant subi une lésion neurologique. Une drogue, à savoir de l'acide iboténique, est injectée massivement dans une petite partie du cortex visuel et va tuer sélectivement des cellules nerveuses. Quelques jours plus tard, des cellules avec identité de cortex visuel sont greffées. Cette expérience a permis de tester la fonctionnalité des cellules nerveuses greffées et a mis en évidence la sensibilité des cellules greffées aux stimuli visuels. On obtient donc une preuve de principe que les cellules nerveuses différenciées dans la boîte de culture et greffées après une lésion sont capables de récapituler au moins une petite partie de la fonction lésée. C'est un premier pas.

De laatste jaren heeft men gepoogd vast te stellen in hoeverre men vanuit embryonale stamcellen iets zou kunnen kweken wat op hersenschors lijkt.

Zeer eenvoudig uitgelegd werken we met embryonale stamcellen van muizen, die alle identiek zijn en zich kunnen vermenigvuldigen en ontwikkelen tot om het even welk celtype («ES cellen»). Men kan deze cellen sturen tot «pre»-hersenschorscellen, die zich nog kunnen delen maar die zich enkel verder kunnen ontwikkelen tot hersenschors. Vervolgens kunnen ze zich in verschillende soorten zenuwcellen ontwikkelen, die zich verder niet meer kunnen delen of regenereren, maar die in het laboratorium alle gestuurd worden door een paar embryonale stamcellen.

Vanuit een populatie van gelijke, pluripotente cellen, komt men tot een zeer heterogene structuur van zenuwcellen en de verschillende soorten zenuwcellen die zo tot stand komen weerspiegelen een deel van de complexiteit van de hersenschors. Men vindt bijvoorbeeld zenuwcellen voor de zes lagen waaruit de hersenschors bestaat.

Nu is het onze opdracht uit te zoeken of die zenuwcellen kunnen functioneren in de hersenen. Er zijn gedifferentieerde cellen getransplanteerd naar de hersenen van pasgeboren muizen. Men ziet dan een grote bezaaiing van de hersenen van de muizen die een transplantatie kregen. Neuro-anatomisch en fysiologisch onderzoek van die neuronen heeft aangetoond dat de bezaaiing van de hersenen ten gevolge van de transplantatie geen toeval is. Ze kopieert de nieuwgeboren hersenschors. Die vaststelling heeft natuurlijk veel hoop gecreëerd met betrekking tot het laten groeien van zenuwcellen van de hersenschors uit embryonale stamcellen.

In een tweede fase is er gekeken naar de ontwikkeling van die cellen in de hersenen van volwassen muizen die neurologische schade hadden opgelopen. Er wordt een grote hoeveelheid neurotoxisch middel (ibotenisch zuur) in een deel van de visuele hersenschors ingespoten, waar het selectief zenuwcellen gaat vernietigen. Na een paar dagen worden daar cellen getransplanteerd met de eigenschappen van de visuele hersenschors. Door deze proef heeft men de doeltreffendheid van de getransplanteerde zenuwcellen kunnen testen en kijken hoe gevoelig de getransplanteerde cellen waren voor visuele stimuli. Men krijgt op die manier een bewijs dat zenuwcellen die in een labschaaltje zijn gekweekt en gedifferentieerd, waarna ze getransplanteerd werden in een beschadigd gebied, toch een klein deel van de oorspronkelijke functie kunnen herstellen. Dat is een eerste stap.

Un dernier aspect consiste à voir dans quelle mesure on pourrait implémenter cette technologie sur des cellules humaines. Une technologie a été mise au point, qui permet, au départ de cellules embryonnaires souches humaines, de générer des cellules nerveuses ressemblant en tous points aux cellules du cortex cérébral humain (cellules dites « pyramidales »). C'est un outil assez unique en vue de mieux comprendre le cortex cérébral humain.

Pour nous convaincre du potentiel de ces cellules nerveuses corticales humaines, une expérience de xéno-greffe a été tentée, c'est-à-dire une transplantation de cellules nerveuses humaines dans des souris nouveau-nées. On attend neuf mois, période qui correspond à l'apparition des dernières cellules nerveuses du cortex cérébral in utero chez l'être humain. On découvre *in fine* une cellule humaine connectée avec le cerveau endogène. C'est en quelque sorte un hybride entre les cellules du cortex cérébral humain et le cortex cérébral de la souris, ce qui constitue un outil original pour modéliser une série de maladies du cortex cérébral humain dans un contexte in vivo.

Enfin, comme l'a expliqué la professeur Verfaillie, les cellules embryonnaires souches humaines, malgré toutes leurs potentialités, présentent des problèmes, éthiques mais aussi logistiques, d'accès à ces cellules si on veut que le plus grand nombre puisse un jour en bénéficier. D'où l'intérêt de pouvoir générer des cellules équivalentes sans avoir besoin d'embryons, en reprogrammant des cellules adultes en cellules ayant des propriétés pluripotentes.

On a réussi à développer des cellules nerveuses ressemblant en tous points aux cellules du cortex cérébral et qui ont été différenciées à partir de fibroblastes de peau, isolés à partir de biopsies standard. Cela ouvre des perspectives multiples pour modéliser des maladies neurologiques.

Actuellement, l'industrie pharmaceutique, dans la recherche de médicaments, et les laboratoires, dans la recherche des mécanismes des maladies incurables telles que la maladie d'Alzheimer, utilisent très largement des modèles animaux mais ceux-ci présentent évidemment des limites en particulier pour des maladies qui touchent spécifiquement l'homme. Ainsi, les modèles de maladie Alzheimer chez l'animal ne récapitulent pas toute la maladie.

À défaut, l'industrie et les laboratoires travaillent sur des cellules humaines mais qui ne sont pas des cellules nerveuses, par exemple, des cellules fibroblastiques.

Nous avons maintenant la possibilité d'utiliser des cellules humaines qui ont l'identité de cellules nerveuses correspondant à celles qui sont atteintes dans la maladie. Beaucoup y voient donc une technologie de

De la dernière étape est de découvrir dans quelle mesure cette technologie chez l'homme peut être utilisée. Il y a une technique développée avec laquelle on peut générer des cellules embryonnaires souches neurales qui ressemblent en tous points aux cellules du cortex cérébral humain (les dites « cellules pyramidales »). C'est ici qu'il y a une façon assez unique de mieux comprendre le cortex cérébral humain.

Pour nous convaincre du potentiel de ces cellules nerveuses corticales humaines, une expérience de greffe xénogène a été tentée, c'est-à-dire une transplantation de cellules nerveuses humaines dans des souris nouveau-nées. On attend neuf mois, période qui correspond à l'apparition des dernières cellules nerveuses du cortex cérébral in utero chez l'être humain. On découvre *in fine* une cellule humaine connectée avec le cerveau endogène. C'est en quelque sorte un hybride entre les cellules du cortex cérébral humain et le cortex cérébral de la souris, ce qui constitue un outil original pour modéliser une série de maladies du cortex cérébral humain dans un contexte in vivo.

Enfin, comme l'a expliqué la professeur Verfaillie, les cellules embryonnaires souches humaines, malgré toutes leurs potentialités, présentent des problèmes, éthiques mais aussi logistiques, d'accès à ces cellules si on veut que le plus grand nombre puisse un jour en bénéficier. D'où l'intérêt de pouvoir générer des cellules équivalentes sans avoir besoin d'embryons, en reprogrammant des cellules adultes en cellules ayant des propriétés pluripotentes.

On a réussi à développer des cellules nerveuses ressemblant en tous points aux cellules du cortex cérébral et qui ont été différenciées à partir de fibroblastes de peau, isolés à partir de biopsies standard. Cela ouvre des perspectives multiples pour modéliser des maladies neurologiques.

Actuellement, l'industrie pharmaceutique, dans la recherche de médicaments, et les laboratoires, dans la recherche des mécanismes des maladies incurables telles que la maladie d'Alzheimer, utilisent très largement des modèles animaux mais ceux-ci présentent évidemment des limites en particulier pour des maladies qui touchent spécifiquement l'homme. Ainsi, les modèles de maladie Alzheimer chez l'animal ne récapitulent pas toute la maladie.

À défaut, l'industrie et les laboratoires travaillent sur des cellules humaines mais qui ne sont pas des cellules nerveuses, par exemple, des cellules fibroblastiques.

Nous avons maintenant la possibilité d'utiliser des cellules humaines qui ont l'identité de cellules nerveuses correspondant à celles qui sont atteintes dans la maladie. Beaucoup y voient donc une technologie de

grand avenir pour la découverte de médicaments qui, jusqu'à présent, nous ont échappé peut-être parce que les modèles jusqu'à présent disponibles n'étaient pas suffisants pour certaines maladies.

On peut imaginer, au départ de cellules pluripotentes, de générer des collections de cellules nerveuses humaines atteintes par la maladie, et tester en laboratoire des composés-tests qui peuvent avoir un effet pharmacologique, et de la sorte mettre au point des médicaments.

Actuellement, il n'y a encore aucun exemple de médicaments trouvés par cette technologie mais elle est disponible depuis quatre ou cinq ans à peine. C'est maintenant qu'un gros effort doit être fait, d'une part en recherche fondamentale, d'autre part en recherche prétranslationnelle, pour essayer de convertir toutes ces avancées en véritable découverte, soit dans le cadre de thérapies cellulaires, soit dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments.

3. ÉCHANGE DE VUES

Une membre demande si les experts considèrent que la problématique globale de la recherche sur les cellules souches a cessé de faire l'objet d'une approche éthique. En effet, à l'heure actuelle, la recherche sur les cellules souches est pratiquée principalement au moyen d'embryons, c'est-à-dire de vies potentielles, ce qui n'est pas sans soulever des questions éthiques. Or, grâce aux progrès de la science, il est possible de retransformer des cellules adultes en cellules souches pluripotentes. Le problème éthique s'en trouve-t-il réglé ?

La professeure Verfaillie confirme que la recherche sur les cellules souches est pratiquée essentiellement au moyen d'ovules fécondés, c'est-à-dire d'embryons surnuméraires ou d'embryons qui présentent une anomalie génétique connue et qui ne seront pas utilisés à des fins de procréation. Or, à l'heure actuelle, on est en mesure de retransformer des cellules adultes, par exemple des cellules de la peau, en cellules souches pluripotentes qui ressemblent très fort à des cellules souches provenant d'embryons mais dont on ne sait avec exactitude si elles sont identiques à 100 % à des cellules souches embryonnaires. Il semblerait aussi que la différenciation est associée au cancer.

À l'heure actuelle, les scientifiques ne savent donc pas avec précision dans quelle mesure la thérapie cellulaire est sûre et si ces cellules sont susceptibles d'entraîner des problèmes génétiques. Mais on peut utiliser aujourd'hui les cellules cérébrales et hépatiques comme modèles et on n'a pas besoin pour cela de recourir à des cellules souches embryonnaires.

toekomst voor zich heeft wat de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen betreft die ons tot nu toe misschien niet duidelijk werden omdat de beschikbare modellen voor bepaalde ziekten niet volstonden.

Men kan zich voorstellen dat er vanuit pluripotente cellen hele verzamelingen menselijke zenuwcellen worden gekweekt die aangetast zijn door de ziekte en in het laboratorium testsamenstellingen uitproberen die een genezend effect kunnen hebben. Zo kan men dan geneesmiddelen ontwikkelen.

Er bestaan op dit moment nog geen geneesmiddelen die op die manier ontwikkeld zijn, maar de techniek bestaat pas sinds vier of vijf jaar. Er moet nu dus een grote inspanning worden gedaan, enerzijds wat fundamenteel onderzoek betreft en anderzijds wat het onderzoek in het stadium voor de translatie betreft, om te trachten al deze ontdekkingen samen te voegen tot iets nieuws, hetzij op het vlak van celtherapie, hetzij op het vlak van onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen.

3. GEDACHTEWISSELING

Een lid wenst te vernemen of, volgens de experten, de ganse problematiek van het stamcelonderzoek uit de ethische benadering werd gehaald. Vandaag wordt stamcelonderzoek immers vooral verricht aan de hand van embryo's, dus via potentieel leven, wat ethische vragen oproept. De vooruitgang in de wetenschap heeft er echter voor gezorgd dat men van volwassen cellen opnieuw pluripotente stamcellen kan maken. Is daarmee het ethische probleem opgelost ?

Professor Verfaillie bevestigt dat het stamcelonderzoek grotendeels wordt verricht aan de hand van bevruchte eicellen, zijnde dat het hier gaat om overtallige embryo's of embryo's met een gekende genetische afwijking, die niet zullen worden gebruikt voor voortplanting. Vandaag kan men echter van volwassen cellen, bijvoorbeeld huidcellen, opnieuw pluripotente stamcellen maken, die heel erg gelijken op de stamcellen die van embryo's afkomstig zijn maar waarvan het onduidelijk is of ze 100 % identiek zijn met embryonale stamcellen. Het blijkt ook dat dedifferentiatie wordt geassocieerd met kanker.

Het is vandaag voor wetenschappers dan ook niet duidelijk hoe veilig de celtherapie is en of er mogelijk genetische problemen ontstaan met deze cellen. Men kan vandaag de hersen- en levercellen wel gebruiken als modellen en daarvoor hoeft men dus geen embryonale stamcellen te gebruiken.

Le professeur Vanderhaeghen se rallie à cette analyse. Il est un fait que la recherche scientifique soulève moins de questions éthiques si elle utilise des cellules transformées en cellules souches pluripotentes plutôt que des cellules souches embryonnaires, même si ces dernières sont et resteront sans doute encore longtemps la référence majeure pour la recherche scientifique dans ce domaine. La recherche sur des cellules souches embryonnaires de souris est la plus connue, mais il y a aussi, à côté de cela, la recherche sur des cellules souches embryonnaires humaines. Entre ces deux références majeures, il y a une « zone grise » constituée par la recherche sur des cellules souches pluripotentes obtenues au moyen de cellules de souris et de cellules humaines.

Le raisonnement selon lequel les cellules souches embryonnaires ne seraient plus utiles à la recherche scientifique est donc sans fondement. Si l'on veut réaliser des progrès dans le domaine de la science médicale, on n'aura d'autre choix que de continuer pour une large part à faire de la recherche scientifique au moyen de cellules souches embryonnaires.

Un membre pense que la science finira sans doute par passer progressivement d'un type de cellules souches à un autre. On aura évidemment toujours besoin de cellules souches embryonnaires mais, avec le temps, on développera des méthodes alternatives, comme c'est déjà le cas aujourd'hui avec les cellules de la peau.

En ce qui concerne la dimension éthique, le problème porte non seulement sur la problématique de la recherche mais aussi sur les points de vue exprimés en la matière. Aujourd'hui, en effet, on explore de nombreuses possibilités, mais la question est de savoir jusqu'à quel stade on peut les utiliser. Acceptera-t-on, par exemple, que dans le futur, on augmente le quotient intellectuel des enfants grâce à des cellules souches non embryonnaires ?

Le professeur Vanderhaeghen indique qu'il se passera encore beaucoup de temps avant que la science ne parvienne, par de tels moyens, à optimiser le fonctionnement des cerveaux défaillants, si jamais elle y parvient un jour.

Face à certaines découvertes scientifiques, les chercheurs se mettent parfois à rêver du champ des possibilités qui s'ouvre devant eux en matière de recherche sur les cellules souches et de lutte contre les maladies incurables. Mais de tels rêves ne sont pas toujours sans risque. À cet égard, la communauté internationale des chercheurs dans le domaine des cellules souches a créé plusieurs « cellules de contrôle » qui sont chargées de valider les thérapies appliquées afin d'éviter les abus ou les pratiques dangereuses. Ce risque est en effet loin d'être illusoire. Le législateur au sens large du terme — que ce soit au niveau international ou au niveau national — doit

Professor Vanderhaeghen sluit zich aan bij deze bedenkingen. Het klopt dat wetenschappelijk onderzoek aan de hand van cellen die worden omgevormd tot pluripotente stamcellen minder ethische vragen oproept dan het gebruik van embryonale stamcellen. Dat neemt niet weg dat deze embryonale stamcellen vandaag — en wellicht nog voor lang — de belangrijke standaard zullen blijven voor het wetenschappelijk onderzoek in dit domein. De meest gekende standaard is het onderzoek met embryonale stamcellen van muizen en daarnaast is er het onderzoek met menselijke embryonale stamcellen. Naast deze twee belangrijkste standaarden is er een « grijze zone » van pluripotente stamcellen die men heeft bekomen via cellen van muizen en van mensen.

De redenering, dat men embryonale stamcellen niet langer zou nodig hebben voor wetenschappelijk onderzoek, klopt dan ook niet. Wanneer men vooruitgang wil boeken in de medische wetenschap zal men hoe dan ook nog voor een belangrijk deel moeten steunen op wetenschappelijk onderzoek aan de hand van embryonale stamcellen.

Een lid is van mening dat de wetenschap wellicht geleidelijk aan zal overstappen van het gebruik van een type stamcellen naar een ander type. Vanzelfsprekend heeft men nog embryonale stamcellen nodig, maar naarmate de tijd vordert zal men alternatieve methoden kunnen ontwikkelen, zoals dit vandaag reeds het geval is met de huidcellen.

Wat het ethische aspect betreft, gaat het overigens niet enkel over de problematiek van het onderzoek, maar ook van de adviezen terzake. Vandaag worden immers tal van mogelijkheden verkend, maar men moet zich de vraag stellen tot waar men mag gaan in het gebruik van deze mogelijkheden. Zal men bijvoorbeeld toestaan dat men in de toekomst aan de hand van niet-embryonale stamcellen het IQ van kinderen kan verhogen ?

Professor Vanderhaeghen wijst erop dat het nog zeer lang duren alvorens de werking van hersenen die niet werken zoals het hoort kan optimaliseren. Mogelijk zal dit zelfs in de toekomst onmogelijk blijken.

Soms doen de hedendaagse en toekomstige ontdekkingen dromen over de mogelijkheden van het stamcelonderzoek en de strijd tegen ongeneeslijke aandoeningen. Dergelijke dromen kunnen ook gevaarlijk zijn. In dat verband heeft de internationale gemeenschap van onderzoek op stamcellen enkele « controlecellen » opgericht, die de toegepaste therapieën valideren om te vermijden dat er misbruiken of gevaarlijke praktijken zouden ontstaan. Dit risico is inderdaad niet denkbeeldig. De wetgever in brede zin — op het internationale en nationale niveau — moet deze evoluties goed opvolgen en de nodige regels opleggen. Het gaat hier immers om een wetenschap

suivre ces évolutions de près et imposer les règles nécessaires. En effet, il s'agit en l'espèce d'une science qui évolue de manière tellement fulgurante que les médecins-spécialistes eux-mêmes ont parfois du mal à suivre les derniers développements. À cet égard, une grande responsabilité pèse sur le monde scientifique.

Une autre membre voudrait savoir dans quels domaines la science entrevoit de réelles perspectives. On évoque la maladie d'Alzheimer ou certaines affections neurologiques comme la schizophrénie ou l'autisme, mais qu'en est-il, par exemple, des maladies orphelines ou de certaines affections plus ordinaires ?

Le professeur Vanderhaeghen souligne qu'en vieillissant, nous serons tous exposés à de nombreuses affections dégénératives. La recherche scientifique en la matière est donc utile pour chacun d'entre nous. En ce qui concerne les maladies orphelines, l'intervenant pense que la thérapie cellulaire permettra une identification de la cause de certaines affections, pour la plupart d'origine génétique, et donc une meilleure compréhension de la pathologie, avec à la clé un meilleur traitement. L'intérêt est donc capital pour les affections génétiques. Mais il existe tellement de maladies orphelines qu'il est impossible de désigner celles pour lesquelles la science enregistrera des avancées et celles qui résisteront aux éventuels médicaments ou thérapies.

La professeur Verfaillie souligne que l'Institut interdépartemental des cellules souches de la KULouvain travaille essentiellement sur des cellules endodermales, c'est-à-dire des cellules hépatiques, ou des cellules du pancréas produisant de l'insuline. Les cellules hépatiques ne sont pas si intéressantes pour les maladies à l'étude, mais bien pour des applications pharmaceutiques étant donné que le foie métabolise tous les médicaments absorbés par l'homme. On peut donc les utiliser pour augmenter la sécurité des médicaments, plutôt que pour étudier des maladies. En ce qui concerne les cellules du pancréas productrices d'insuline, on espère pouvoir les utiliser pour des patients souffrant d'un diabète de type 1, et même de type 2.

Un membre revient sur l'exposé du professeur Vanderhaeghen, qui a utilisé des cellules humaines dans des recherches sur les souris. Est-il possible de faire également le contraire, c'est-à-dire d'utiliser des cellules de souris dans des recherches sur le cortex cérébral ?

Le membre aimerait par ailleurs savoir, dans le cas où l'on pourrait utiliser des cellules de la peau pour des recherches scientifiques actuellement effectuées à partir de cellules souches embryonnaires, si l'on pourrait recourir pour ces recherches à des banques de peau ou à des cellules de la peau prélevées lors de transplantations, plutôt qu'aux cellules de la peau de la personne malade.

die enorm snel evolueert en zelfs geneesheren-specialisten hebben het soms moeilijk om de meest recente evoluties te volgen. Hier rust een grote verantwoordelijkheid op de wetenschappelijke wereld.

Een ander lid wenst te vernemen in welk domein de wetenschap bepaalde perspectieven ziet. Men spreekt over de ziekte van Alzheimer of over bepaalde neurologische aandoeningen zoals schizofrenie of autisme maar wat, bijvoorbeeld, met de weesziekten of eerder gewone aandoeningen ?

Professor Vanderhaeghen wijst erop dat vele degeneratieve aandoeningen elkaar zullen treffen naarmate het verouderingsproces vordert. Het wetenschappelijk onderzoek terzake is dan ook voor eenieder nuttig. Wat de weesziekten betreft, meent spreker dat de celtherapie zal toelaten om de oorzaak van bepaalde, veelal genetische aandoeningen te ontdekken en derhalve ook de pathologie beter te begrijpen en tot een betere behandeling ervan te komen. Voor de genetische aandoeningen is dit dus van enorm belang. Er zijn evenwel vele weesziekten, dus het onmogelijk te zeggen voor welke weesziekten de wetenschap vooruitgang kan boeken en welke bestand zullen zijn tegen eventuele geneesmiddelen of therapieën.

Professor Verfaillie wijst erop dat het Interdepartementaal Stamcelinstituut Leuven voor een groot deel werkt met endodermale cellen, zijnde cellen van de lever of insuline producerende cellen van de pancreas. De levercellen zijn niet zo interessant voor onderliggende ziektes maar wel voor farmaceutische toepassingen : een lever metaboliseert immers alle medicatie die de mens inneemt. Deze kunnen worden gebruikt om geneesmiddelen veiliger te maken, eerder dan om ziektes te bestuderen. Wat de insuline producerende cellen van de pancreas betreft, hoopt men deze te kunnen gebruiken voor patiënten met diabetes type 1, zelfs met diabetes type 2.

Een lid verwijst naar de uiteenzetting van professor Vanderhaeghen die menselijke cellen heeft gebruikt voor onderzoek op muizen. Is het ook mogelijk om het omgekeerde te doen en cellen van muizen te gebruiken voor onderzoek van de hersenschors ?

Verder wenst het lid te vernemen of, indien men huidcellen kan gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek dat vandaag aan de hand van embryonale stamcellen gebeurt, men hiervoor een beroep kan doen op huidbanken of huidcellen die via transplantatie te bekomen zijn, eerder dan de huidcellen van de zieke persoon ?

La professeur Verfaillie répond qu'en théorie, il est possible d'utiliser les cellules de la peau de la personne malade pour en faire des cellules souches pluripotentes afin de combattre une affection donnée. Toutefois, si le patient souffre de certaines anomalies génétiques, le risque est grand que les cellules souches pluripotentes extraites par exemple à partir des cellules de la peau aient également des caractéristiques anormales rendant sa guérison impossible. Ainsi, une personne atteinte de la maladie de Parkinson ne pourra pas nécessairement être guérie par la thérapie des cellules souches si celles-ci sont obtenues à partir de ses propres cellules de peau. Le recul en la matière n'est pas encore suffisant.

Le développement de banques de peau pourra éventuellement constituer une solution, mais il faudra malgré tout recourir à certaines thérapies immunomodulantes pour permettre à ces cellules de survivre chez le patient. C'est le même phénomène que celui qui se produit lors des transplantations d'organes : il faut plus ou moins neutraliser l'immunité pour permettre aux cellules de survivre. Il faudra à chaque fois peser le pour et le contre.

Le professeur Vanderhaeghen pense également qu'il est trop tôt pour apporter une réponse satisfaisante aux questions posées. À titre personnel, il estime que les cellules nerveuses individuelles ont des caractéristiques intrinsèques variables, surtout en ce qui concerne le cortex cérébral. Il s'est forgé cette opinion à partir de différents arguments expérimentaux, par exemple le fait que certains types de cellules nerveuses n'existent que chez les primates, peut-être chez l'homme, mais certainement pas chez la souris. Certaines caractéristiques physiologiques diffèrent également. Certaines recherches donnent de bons résultats mais idéalement, il faudrait utiliser des cellules du même type pour parvenir à guérir certaines affections.

Un membre se demande comment s'effectue le passage de la recherche scientifique fondamentale à la recherche scientifique appliquée et à la production de médicaments. Quelles sont les recherches qui intéressent le plus le monde pharmaceutique ? Pour quel type de pathologie a-t-on le plus avancé dans le développement de médicaments ? Dans quels délais faut-il s'attendre à des résultats concrets ?

D'autre part, le membre aimerait connaître la place que notre pays occupe dans le contexte européen, tant dans le domaine de la recherche scientifique que dans celui du développement de médicaments.

La professeur Verfaillie déclare que la recherche de base s'effectue toujours dans les laboratoires universitaires. L'industrie ne témoigne pas vraiment d'intérêt en la matière, mais elle s'y intéressera lorsque l'on parviendra à produire des cellules cérébrales, hépatiques ou myocardiques utilisables dans de nouvelles

Professor Verfaillie antwoordt dat, in theorie, de huidcellen van de zieke persoon kunnen worden gebruikt om er pluripotente stamcellen van te maken om een bepaalde aandoening te bestrijden. Wanneer evenwel deze patiënt bepaalde genetische afwijkingen heeft, zal de kans groot zijn dat ook de pluripotente stamcellen die bijvoorbeeld via de huidcellen worden verkregen, abnormale eigenschappen hebben die de genezing van de patiënt onmogelijk maken. Iemand die bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson heeft, zal niet noodzakelijk kunnen worden genezen worden via stamceltherapie wanneer deze stamcellen via de eigen huidcellen worden gekomen. Men heeft hier nog geen zicht op.

Het ontwikkelen van huidbanken kan eventueel een oplossing zijn, zij het dat er dan toch nog een zekere mate van immuunmodulerende therapie zal nodig zijn om deze cellen te laten overleven bij de patiënt. Hier treedt hetzelfde fenomeen op als met de orgaantransplantatie : een zekere mate van immuunsuppressie is nodig om de cellen te laten overleven. Telkens zal men een afweging moeten doen.

Professor Vanderhaeghen meent eveneens dat het te vroeg is om een afdoend antwoord te geven op de gestelde vragen. Ten persoonlijke titel meent hij dat de intrinsieke eigenschappen van individuele zenuwcellen varieert, zeker voor wat de hersenschors betreft. Deze mening wordt ingegeven door verschillende experimentele argumenten, bijvoorbeeld dat bepaalde types zenuwcellen enkel bestaan bij de primaten, mogelijk bij de mens, maar zeker niet bij muizen. Ook sommige fysiologische eigenschappen variëren. Bepaald onderzoek levert goede resultaten op maar idealiter worden cellen van dezelfde soort gebruikt voor de genezing van bepaalde aandoeningen.

Een lid informeert hoe de overgang verloopt van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek over toegepast wetenschappelijk onderzoek tot de productie van geneesmiddelen. Voor welk type onderzoek bestaat de meeste interesse bij de farmaceutische wereld ? Voor welk ziektebeeld is men het verst gevorderd voor het ontwikkelen van geneesmiddelen ? Op welke termijn zal men hier concrete resultaten mogen verwachten ?

Het lid wenst verder te vernemen welke plaats ons land inneemt in de Europese context, zowel wat het wetenschappelijk onderzoek betreft als inzake de ontwikkeling van geneesmiddelen.

Professor Verfaillie verklaart dat het basisonderzoek nog steeds in de academische laboratoria gebeurt. De industrie is hierin niet echt geïnteresseerd, maar zij tonen wel interesse van zodra men hersencellen, levercellen of hartspiercellen kan aanmaken en zij hierop een beroep kunnen doen. Het is voor de

applications. Pour l'industrie, il est en effet plus intéressant de pouvoir travailler sur de telles cellules souches plutôt que sur des cellules embryonnaires qui soulèvent quand même toujours des questions d'ordre éthique.

La demande est donc la plus forte pour les cellules normales, telles que les hépatocytes qui sont intéressants pour l'étude de la toxicité et de la métabolisation, les virus de l'hépatite qui peuvent uniquement infecter les cellules humaines, et les cellules myocardiques qui sont analysées en raison des effets toxiques qu'ont de nombreux médicaments sur le cœur et parce que les maladies cardiovasculaires demeurent très fréquentes. Si la recherche sur les cellules souches permet de réaliser des avancées dans ces domaines, l'impact sera évidemment énorme.

Selon le professeur Vanderhaeghen, il existe des structures de coopération entre la recherche scientifique fondamentale et les sociétés pharmaceutiques. Par exemple, l'ULB et la société UCB entretiennent une collaboration structurelle. L'industrie pharmaceutique s'intéresse à la recherche en neurologie, notamment en matière d'épilepsie. L'intérêt des entreprises est sincère, mais elles attendent évidemment que la recherche scientifique réalisée à l'université soit suffisamment avancée pour pouvoir ensuite développer des médicaments sur cette base.

L'intervenant indique toutefois que la recherche ne présente pas le même niveau d'avancement et le même degré de complexité pour les cellules de tous les organes, par exemple les cellules hépatiques, cutanées, etc. La recherche sur le cerveau est incontestablement la plus complexe. Il serait donc malvenu d'axer excessivement la recherche scientifique sur le résultat immédiat. La problématique des affections cérébrales revêt une importance capitale pour la société, mais elle est aussi extrêmement complexe, et de nombreuses maladies resteront encore incurables pendant un bon moment. De plus, il est essentiel pour la compétitivité de notre pays que l'on continue de soutenir les sociétés pharmaceutiques dans leur recherche d'un traitement, en leur transmettant les connaissances dès l'instant où elles sont découvertes au niveau scientifique. En effet, les sociétés pharmaceutiques constituent elles aussi une source importante de bien-être, elles créent de nombreux emplois et elles s'implantent souvent dans des centres où l'on développe des connaissances et où l'on effectue de la recherche scientifique fondamentale. Les exemples de Janssen Farmaceutica et d'UCB sont connus et méritent d'être suivis.

Le membre demande si l'on peut prévoir les progrès qui seront réalisés dans les cinq prochaines années.

La professeur Verfaillie pense que cela est difficilement prévisible, bien que les progrès aient été énormes au cours des dernières années. Les thérapies

industrie immers intéressanter om met dergelijke stamcellen te kunnen werken, eerder dan een beroep te moeten doen op embryonale stamcellen waar toch steeds ethische vragen worden opgeworpen.

Er is dan ook het meeste vraag naar normale cellen, zoals hepatocyten die interessant zijn omwille van het onderzoek naar toxiciteit en metabolisatie, hepatitis virussen die enkel menselijke cellen kunnen infecteren, hartspiercellen omdat vele geneesmiddelen toxische stoornissen veroorzaken in het hart en omdat cardiovasculaire aandoeningen toch zeer veel voorkomen. Wanneer het mogelijk is om hierin vooruitgang te boeken aan de hand van stamcelonderzoek, zou dit vanzelfsprekend een enorme impact hebben.

Professor Vanderhaeghen meent dat er samenwerkingsverbanden bestaan tussen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en farmaceutische bedrijven. Aan de ULB bestaat er bijvoorbeeld een structurele samenwerking met het bedrijf UCB. De farmaceutische industrie is geïnteresseerd in onderzoek op het vlak van neurologie, bijvoorbeeld inzake epilepsie. De interesse van de bedrijven is oprecht maar vanzelfsprekend wachten zij tot het wetenschappelijk onderzoek aan de universiteit ver genoeg gevorderd is om er vervolgens geneesmiddelen mee te ontwikkelen.

Spreker wijst er evenwel op dat de graad van vooruitgang en van complexiteit niet dezelfde is voor alle organen zoals levercellen, huidcellen en dergelijke. Ongetwijfeld zijn de hersenen het meest ingewikkeld. Het zou dan ook een vergissing zijn om het wetenschappelijk onderzoek al te veel te focussen op onmiddellijk resultaat. De problematiek van de hersenaandoeningen is van zeer groot belang voor de samenleving maar is ook heel ingewikkeld, en vele aandoeningen zullen nog voor lange tijd ongeneeslijk blijken te zijn. Bovendien is het voor de competitiviteit van ons land van groot belang dat men de farmaceutische bedrijven blijft bijstaan in hun strijd naar een behandeling door van meet af aan kennis over te brengen die ontstaat op het wetenschappelijk niveau. Ook de farmaceutische bedrijven zijn immers een belangrijke bron van welvaart en creëren vele arbeidsplaatsen en zij zullen zich vooral vestigen op die plaatsen waar kennis wordt ontwikkeld en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan. De voorbeelden van Janssen Farmaceutica en UCB zijn gekend en verdienen navolging.

Het lid informeert of men kan inschatten welke vooruitgang binnen een vijftal jaren zal zijn geboekt.

Professor Verfaillie meent dat zulks moeilijk te voorspellen is, hoewel de vooruitgang de afgelopen jaren enorm is geweest. Cellulaire therapieën zijn heel

cellulaires sont très complexes. Il est déjà difficile de lancer de nouveaux médicaments sur le marché, alors qu'ils sont généralement conçus sur la base d'une molécule. Or, la thérapie cellulaire est de nature biologique et nécessite plus de précautions en matière de sécurité. En effet, il n'est plus possible d'enlever des cellules une fois qu'elles ont été transplantées, alors que l'on peut stopper immédiatement la prise de médicaments lorsqu'ils n'ont pas l'effet souhaité.

Le professeur Vanderhaeghen partage cette analyse et fait la distinction entre la recherche de nouveaux médicaments et les thérapies cellulaires. La recherche de nouveaux médicaments est déjà une réalité aujourd'hui avec les grandes sociétés pharmaceutiques qui développent de nouvelles technologies, et l'on peut prévoir de manière réaliste que dans un délai de dix à quinze ans, il y aura concrètement des médicaments sur le marché qui permettront de soigner des maladies cérébrales actuellement incurables. En revanche, il est très difficile de faire des prévisions dans le domaine des thérapies cellulaires, tant les défis à relever sont nombreux. On procède actuellement à certains essais cliniques qui visent uniquement à étudier l'effet toxique. Si les résultats s'avèrent positifs, ils ouvriront maintes possibilités, mais l'on peut difficilement prévoir ce genre de choses en médecine. En effet, il faut se garder de donner de faux espoirs.

Le membre partage l'avis des deux experts qui soulignent l'importance d'investir suffisamment dans la recherche scientifique. Il souhaiterait savoir s'ils estiment que notre pays accuse un retard dans ce domaine.

La professeuse Verfaillie indique que la recherche sur les cellules souches a débuté assez tard en Belgique et qu'elle s'est seulement développée ces dix dernières années, ce qui fut le cas plus tôt dans nos pays voisins, et encore bien plus tôt aux États-Unis. Depuis lors, de nombreuses avancées ont été réalisées dans les différentes universités belges.

Selon le professeur Vanderhaeghen, il faudrait investir encore davantage dans la recherche scientifique fondamentale. En Belgique, nous sommes encore trop dépendants de la masse critique réduite et des efforts fournis par certains chercheurs ou groupes de chercheurs. En Belgique, il n'y a pas cette tradition qui existe souvent dans les pays anglo-saxons et qui consiste à attirer des chercheurs étrangers et à lancer ainsi une certaine dynamique, avec toutes les conséquences qui en découlent pour le développement des sociétés pharmaceutiques et pour l'économie.

L'on fournit malgré tout de nombreux efforts, en particulier au niveau fédéral, mais aussi au niveau régional. On peut citer, par exemple, le VITO (Vlaamse instelling voor technologisch onderzoek) en Flandre et son pendant wallon qui sont capables d'atteindre une masse critique et de mettre en marche

moeilijk: het is hoe dan ook reeds moeilijk om een nieuw geneesmiddel op de markt te brengen, maar vaak gaat het dan om moleculen. Cellulaire therapie is daarentegen biologisch en vergt meer inspanningen op het vlak van veiligheid. Wanneer cellen getransplanteerd zijn kan men ze er immers niet meer opnieuw uitnemen, terwijl men onmiddellijk kan stoppen met het innemen van pillen wanneer deze niet voldoen.

Professor Vanderhaeghen sluit zich hierbij aan en maakt het onderscheid tussen het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen en cellulaire therapieën. Het eerste gebeurt vandaag reeds: er zijn grote farmaceutische bedrijven die nieuwe technologieën ontwikkelen en het is realistisch om te verwachten dat er binnen tien à vijftien jaar daadwerkelijk geneesmiddelen op de markt zullen zijn die hersenaandoeningen die vandaag ongeneeslijk zijn kunnen behandelen. Wat de cellulaire therapieën betreft, is het heel moeilijk om voorspellingen te doen omdat er zoveel uitdagingen zich aandienen. Vandaag worden sommige klinische proeven uitgevoerd die enkel beogen het toxisch effect na te gaan. Wanneer de resultaten positief zijn, dienen zich vele mogelijkheden aan maar in de geneeskunde is dit moeilijk te voorspellen. Men dient er zich immers voor te hoeden valse hoop te wekken.

Het lid onderschrijft het belang dat de beide experten hechten aan voldoende investeringen in wetenschappelijk onderzoek en informeert of zij van oordeel zijn of ons land achterstand oploopt op dit punt.

Professor Verfaillie wijst erop dat het stamcelonderzoek in België eerder laat van start is gegaan en pas de laatste tien jaren tot ontwikkeling is gekomen. In de ons omringende landen is dit vroeger het geval geweest en de Verenigde Staten was dit veel eerder het geval. Sedertdien werd aan de verschillende Belgische universiteiten veel vooruitgang geboekt.

Professor Vanderhaeghen meent dat nog meer zou kunnen worden geïnvesteerd in het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. In België is men nog te veel afhankelijk van de beperkte kritische massa en van de inspanningen van enkele individuen of groepen van onderzoekers. De traditie die vaak in Angelsaksische landen aanwezig is om buitenlandse onderzoekers aan te trekken en aldus een bepaalde dynamiek te ontwikkelen, met alle gevolgen voor de ontwikkeling van de farmaceutische bedrijven en voor de economie, bestaat bij ons niet.

Dit neemt niet weg dat veel inspanningen worden gedaan, zeker op het federale vlak, maar ook op het niveau van de regio's. Men denke in dat verband bijvoorbeeld aan instellingen zoals het VITO (Vlaamse instelling voor technologisch onderzoek) in Vlaanderen en de Waalse tegenhanger, die een

une certaine dynamique. Il ne faudrait surtout pas réduire les efforts, bien au contraire. L'intervenant pense qu'en poursuivant sur la voie qui a été choisie, la Belgique pourra de nouveau concurrencer les pays anglo-saxons dans le domaine de la recherche scientifique fondamentale, étant donné que le financement public de cette recherche pose problème à la fois en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Cela pourrait avoir pour conséquence d'attirer certains chercheurs dans notre pays.

Un autre membre rappelle que notre pays ne respecte toujours pas la norme de 3 %, dite de Lisbonne, alors que cela aurait déjà dû être le cas en 2000. Des progrès sont réalisés, mais cela n'empêche pas qu'il faille encore fournir un gros effort, aussi bien au niveau fédéral qu'au niveau des Régions. En diminuant les subsides à la recherche scientifique, on réduit aussi le nombre de chercheurs et les moyens dont ils disposent. Il devient alors impossible de réaliser des progrès et d'attirer des chercheurs étrangers. L'intervenant espère dès lors que le monde politique a bien compris ce signal.

III. Réunion du 19 septembre 2012

1. EXPOSÉS DE MME CLAIRE BEUNEU ET M. BELAÏD SEKKALI, DE L'AGENCE FÉDÉRALE DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Mme Beuneu va exposer le point de vue du régulateur sur le développement des ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*) en Belgique et en Europe. Elle précise que son collègue, M. Sekkali, et elle-même interviennent en tant qu'experts individuels et qu'ils ne représentent pas le comité des thérapies innovantes.

Mme Beuneu va détailler les points les plus importants du règlement relatif aux ATMP, présenter les ATMP présents ou à venir sur le marché, aborder la situation nationale en ce qui concerne les produits en développement, et enfin commenter le projet d'exemption hospitalière en cours de développement à l'Agence.

Le règlement ATMP comporte une liste de définitions, notamment celle de produit de thérapie tissulaire. Les produits de thérapie cellulaire et ceux de thérapie génique étaient déjà définis dans la directive 2001/83. Le règlement établit le « Committee for advanced therapy », nouveau comité scientifique de l'Agence européenne des médicaments. On y trouve ensuite des règles spécifiques pour la mise sur le

kritische massa kunnen ontwikkelen en een bepaalde dynamiek op gang kunnen brengen. Men mag de inspanningen zeker niet terugdraaien, wel integendeel. Spreker gelooft dat, indien men verder gaat in de gekozen richting, ons land opnieuw kan concurreren met de Angelsaksische landen op het vlak van het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, vermits zowel Groot-Brittannië als de Verenigde Staten moeilijkheden hebben inzake de publieke financiering ervan. Dit kan bepaalde wetenschappers naar hier krijgen.

Een ander lid herinnert eraan dat ons land nog steeds niet voldoet aan de zogenaamde « Lisbonnorm » van 3 %, terwijl dit reeds had moeten gebeurd zijn in 2000. Er wordt weliswaar vooruitgang geboekt, maar dit neemt niet weg dat nog een grote inspanning vereist is. Dit geldt zowel voor de federale overheid als voor de gewesten. Wanneer men de subsidies aan het wetenschappelijk onderzoek vermindert, vermindert men ook het aantal onderzoekers en de middelen die zij ter beschikking hebben, en kan men geen vooruitgang boeken. Op die wijze kan men ook geen buitenlandse onderzoekers aantrekken. Spreker hoopt dan ook dat de politieke wereld dit signaal goed begrepen heeft.

III. Vergadering van 19 september 2012

1. GEDACHTEWISSELING MET MEVROUW CLAIRE BEUNEU EN DE HEER BELAÏD SEKKALI, FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

Mevrouw Beuneu zet het standpunt van de regulator uiteen over de ATMP-ontwikkeling (*Advanced Therapy Medicinal Products*) in België en Europa. Spreekster verduidelijkt dat haar collega, de heer Sekkali, en zijzelf als individuele experts optreden en niet het comité van innoverende therapieën vertegenwoordigen.

Mevrouw Beuneu zal de belangrijkste punten van de ATMP-regelgeving uiteenzetten, de ATMP voorstellen die nu op de markt zijn of zullen komen, de nationale situatie bespreken van producten die men aan het ontwikkelen is en ten slotte zal zij het hebben over het voorstel van de ziekenhuisvrijstelling dat door het Agentschap wordt uitgewerkt.

De ATMP-regelgeving bevat een lijst van definities, meer bepaald de definitie van een product op basis van weefseltherapie. De producten op basis van celtherapie en gentherapie worden al in richtlijn 2001/83 gedefinieerd. De regelgeving richt het « Committee for Advanced Therapy » op, een nieuw wetenschappelijk comité van het Europees Geneesmiddelenbureau. Verder zijn er specifieke regels voor het op de markt

marché des ATMP, laquelle doit se faire par la voie centralisée: un développeur doit impérativement déposer un dossier européen pour arriver sur l'entière du marché européen.

Le règlement établit de nouvelles procédures, telles que les procédures de classification et de certification, mais aussi la procédure d'exemption hospitalière, qui, elle, relève de la compétence nationale.

Enfin, ce règlement déterminait une période de transition car, lorsque ces produits sont passés au stade d'ATMP, une vingtaine d'entre eux se trouvaient déjà sur les marchés nationaux, en bénéficiant d'autorisations nationales ou locales. Il fallait laisser le temps d'établir, pour ces produits, un dossier centralisé puisqu'il devenait obligatoire pour eux d'être autorisés au niveau européen.

Le règlement ATMP introduit la définition du produit de thérapie tissulaire. Les définitions permettent de faire la distinction entre les ATMP et les produits de transplantation, thérapies cellulaires ou tissulaires qui sont simplement des transplantations d'organes ou de cellules. Pour que de tels produits, cellulaires ou tissulaires, soient classés comme des ATMP, il y a deux possibilités. Soit ils ont été manipulés substantiellement, c'est-à-dire que les cellules sources ont été manipulées de manière à ce que leurs caractéristiques soient modifiées par rapport au produit de départ (par exemple, par la mise en culture, activation ou différenciation); soit leur usage est hétérologue, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas utilisés pour la même fonction dans le receveur que la fonction originelle chez le donneur (c'est le cas, par exemple, de l'utilisation de moëlle osseuse pour réparer le muscle cardiaque).

Le classement d'un produit comme ATMP a des implications légales. Le produit devient de la sorte un médicament et doit répondre à un ensemble de règles auxquelles les produits de transplantation ne sont pas soumis. En particulier, pour arriver sur le marché, le produit doit passer par la voie centralisée et transiter par le nouveau comité chargé de rédiger un avis d'approbation ou de refus, lequel avis est transmis au *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) qui prend la décision finale.

Le *Committee for advanced therapies* (CAT) est composé de :

- un expert et un suppléant par État membre;
- un expert et un suppléant pour la Norvège et pour l'Islande;
- des représentants de deux associations de patients et de deux associations de cliniciens;
- cinq membres du CHMP et leur suppléant. (Ces cinq membres sont inclus dans les experts décrits dans

brengen van ATMP, wat op een gecentraliseerde manier moet worden uitgevoerd: een ontwikkelaar moet een Europees dossier indienen om op de hele Europese markt te komen.

De regelgeving stelt nieuwe procedures vast, zoals de indelings- en certificatieprocedure maar ook de procedure voor ziekenhuisvrijstelling die onder de nationale bevoegdheid valt.

Tot slot stelde die regelgeving een overgangsperiode vast, want toen die producten in een ATMP-stadium zaten, waren er al een twintigtal op de nationale markten waarvoor nationale of plaatselijke vergunningen waren verstrekt. Er was tijd nodig om voor die producten een centraal dossier op te stellen omdat er een verplichte vergunning voor nodig was op Europees niveau.

De ATMP-regelgeving bevat de definitie van een product op basis van weefseltherapie. Op basis van de definities kan er een onderscheid worden gemaakt tussen ATMP en transplantatieproducten, cel- of weefseltherapieën die gewone orgaan- of celtransplantaties zijn. Er zijn twee mogelijkheden om dergelijke producten, op basis van weefsel of cellen, bij ATMP in te delen. Ofwel zijn ze substantieel gemanipuleerd, met andere woorden, de stamcellen werden zo gemanipuleerd dat hun kenmerken veranderen ten opzichte van het beginproduct (bijvoorbeeld, het in kweek brengen, activering, differentiatie); ofwel worden ze heteroloog gebruikt, dat wil zeggen dat ze niet voor dezelfde functie worden gebruikt bij de ontvanger als bij de donor (dat is bijvoorbeeld het geval voor het gebruik van ruggenmerg om de hartspeer te herstellen).

De indeling van een product bij ATMP heeft wettelijke gevolgen. Het product wordt zo een geneesmiddel en moet beantwoorden aan regels waaraan transplantatieproducten niet zijn onderworpen. Om op de markt te komen, moet het product aan een gecentraliseerde procedure worden onderworpen en via het nieuwe comité gaan dat een advies van goedkeuring of weigering moet geven. Dat advies wordt bezorgd aan het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dat de eindbeslissing neemt.

Het *Committee for advanced therapies* (CAT) bestaat uit :

- een expert en een plaatsvervanger per lidstaat;
- een expert en een plaatsvervanger voor Noorwegen en voor IJsland;
- vertegenwoordigers van twee patiëntenverenigingen en twee verenigingen van medici;
- vijf leden van het CHMP en hun plaatsvervanger. (Deze vijf leden vallen onder de experts in de

la première ligne. Il ne peut y avoir deux membres par délégation.)

Parmi les autres tâches du CAT figure la classification. Il n'est pas toujours aisé de déterminer si un produit est un ATMP ou un produit de transplantation ou un biologique.

La certification est, quant à elle, plus rare.

Le CAT participe aux avis scientifiques pour tous les ATMP de façon à clarifier ce qu'on attend du développeur pour la mise sur le marché.

Quels sont les ATMP présents sur le marché européen? Il s'agit principalement de ChondroCelect, autorisé en octobre 2009. Ce sont des cellules de cartilage autologue qui ont subi une phase d'expansion ex vivo et qui sont indiquées pour la réparation des défauts du cartilage du genou. Le produit a été développé en Belgique par la société Tigenix.

Le second et dernier produit approuvé par le CAT et le CHMP est Glybera. En juillet 2012, le CHMP a adopté une opinion positive pour la mise sur le marché du produit, mais cette décision doit encore être approuvée par la Commission européenne. Il s'agit d'un produit de thérapie génique qui consiste en un vecteur adeno-associé portant le gène de la lipoprotéine lipase, pour le traitement de la déficience en lipoprotéine lipase qui est une maladie héréditaire. Ce produit a été développé par la société Amsterdam Molecular Therapeutics qui a été rachetée par la société uniQure Biopharma à Amsterdam.

Quatre autres produits sont actuellement soumis au CAT, dont trois étaient déjà sur le marché en Europe, parfois depuis plus de dix ans. Le domaine est toujours en développement, peu de produits passent par la voie centralisée. Toutefois, une analyse des produits en développement a été réalisée par le CAT il y a quelques années sur la base d'EudraCT, base de données européenne reprenant tous les essais cliniques effectués en Europe. Cette analyse a montré qu'entre le 1^{er} mai 2004 et le 31 décembre 2010, en Europe, 318 essais cliniques étaient en cours, comprenant des ATMP. 22 % étaient des produits de thérapie génique et 78 % des produits de thérapie cellulaire ou tissulaire. 60 % de ces essais étaient sponsorisés par l'académie ou les hôpitaux et 40 % par l'industrie. 81 % étaient en début de développement (phase 1 ou 2) et 20 % en phase 3.

Si l'on s'intéresse au type de sponsor, on constate qu'en Belgique, six sur sept sponsors proviennent du monde universitaire ou des hôpitaux. La situation est très différente aux États-Unis où la grande majorité

eerste regel. Er kunnen slechts twee leden per delegatie zijn.)

Een van de andere taken van het CAT is classificatie. Het is niet altijd eenvoudig om uit te maken of een product een ATMP, een transplantatieproduct of een biologisch product is.

Certificering komt dan weer minder voor.

Het CAT werkt mee aan de wetenschappelijke adviezen voor alle ATMP teneinde duidelijk te maken wat men van de ontwikkelaar verwacht voor het in de handel brengen.

Welke ATMP zijn er op de Europese markt? Het gaat in hoofdzaak om ChondroCelect, dat in oktober 2009 een vergunning kreeg. Dit zijn autologe kraakbeencellen die een ex vivo expansiefase hebben ondergaan en die aangewezen zijn voor het herstellen van defecten van het kraakbeen van de knie. Het product werd in België ontwikkeld door de firma Tigenix.

Het tweede en laatste product dat werd goedgekeurd door het CAT en het CHMP is Glybera. In juli 2012 heeft het CHMP een positief standpunt ingenomen over het in de handel brengen van het product, maar deze beslissing moet nog door de Europese Commissie worden goedgekeurd. Het gaat om een gentherapieproduct dat bestaat uit een adeno-geassocieerde vector die het gen van lipoproteïne lipase bevat, voor de behandeling van de erfelijke ziekte lipoproteïne lipase-deficiëntie. Dit product werd ontwikkeld door de firma Amsterdam Molecular Therapeutics, die werd overgenomen door de firma uniQure Biopharma te Amsterdam.

Op dit moment worden er vier andere producten aan het CAT voorgelegd, waarvan er drie reeds op de markt waren in Europa, soms sinds meer dan tien jaar. Het domein is nog steeds in opbouw, weinig producten passeren via de gecentraliseerde weg. Toch heeft het CAT enkele jaren geleden een analyse uitgevoerd van de producten in ontwikkeling op basis van EudraCT, een Europese databank met alle klinische proeven die in Europa zijn uitgevoerd. Deze analyse heeft aangetoond dat er tussen 1 mei 2004 en 31 december 2010 in Europa 318 klinische proeven aan de gang waren met ATMP. 22 % waren gentherapieproducten en 78 % waren cel- of weefseltherapieproducten. 60 % van deze proeven werden gesponsord door de academische wereld of de ziekenhuizen en 40 % door de industrie. 81 % van de producten stonden aan het begin van hun ontwikkeling (fase 1 of 2) en 20 % bevonden zich in fase 3.

Wanneer men kijkt naar het type sponsor, stelt men vast dat in België zes op zeven sponsors universiteiten of ziekenhuizen zijn. Dit is een groot verschil met de Verenigde Staten, waar de meeste sponsors commer-

des sponsors sont des sponsors commerciaux. C'est aussi le cas dans d'autres pays européens.

Si l'on s'intéresse au type d'ATMP qui font l'objet des essais cliniques, on constate qu'en Belgique, ce sont principalement des essais avec cellules dendritiques ou cellules mésenchymateuses, mais aucun produit de thérapie génique. Sur cet aspect-là aussi, la situation diffère dans d'autres pays. En France, la moitié des essais concernent des thérapies géniques.

Pour la période allant de janvier 2011 à juin 2012, nous ne disposons que de données nationales collectées au sein de l'agence, dans la section Recherche et développement, sur la base des demandes d'essais cliniques reçues pendant cette période. La situation a évolué car, sur les vingt demandes reçues, treize venaient de sponsors privés qui sont principalement des PME ou des Spin off universitaires. Sept des essais cliniques ont été demandés par des sponsors académiques.

Les essais cliniques sponsorisés par l'académie sont toujours en phase initiale (phase 1 ou 2) alors que la moitié des essais sponsorisés par l'industrie sont des essais de phase 3.

Dans l'ensemble, 30 % des essais cliniques actuels sont en phase 3, ce qui montre une évolution par rapport aux années précédentes où seuls 20 % des essais étaient de phase 3.

Si l'on s'intéresse au type d'ATMP, on constate également que, dans le milieu universitaire, les essais concernent à nouveau des cellules dendritiques et des cellules mésenchymateuses. Dans les essais cliniques sponsorisés par le milieu industriel, il y a plus de variété: produits de thérapie génique et produits de thérapie tissulaire.

Ces essais servent notamment, en ce qui concerne ceux du milieu académique, pour le mélanome, le glioblastome, la maladie de Crohn, les fractures non consolidées. Les essais commerciaux visent la leucémie, le cancer de la prostate, des ovaires, du poumon, la mucite buccale, l'insuffisance cardiaque, à nouveau les fractures non consolidées, l'ostéonécrose, la maladie de Crohn, etc.

Si l'on considère les possibilités légales d'administration des ATMP, il faut distinguer:

- Les ATMP sur le marché, qui sont passés par la procédure centralisée;
- Les ATMP produits et administrés lors d'essais cliniques;
- L'usage compassionnel, qui se fait toujours pour un produit en développement, en parallèle à un essai clinique;

ciële sponsors zijn. Hetzelfde geldt voor andere Europese landen.

Wanneer men kijkt naar het type ATMP waarop klinische proeven worden uitgevoerd, stelt men vast dat het in België voornamelijk gaat om proeven met dendrietcellen of mesenchymale cellen, maar geen enkel gentherapieproduct. Ook wat dit aspect betreft, verschilt de situatie in andere landen. In Frankrijk betreft de helft van de proeven gentherapiecellen.

Voor de periode van januari 2011 tot juni 2012 beschikken we enkel over nationale gegevens die binnen het Agentschap in de afdeling Onderzoek en Ontwikkeling zijn verzameld op grond van aanvragen voor klinische proeven die tijdens deze periode werden ontvangen. De situatie is geëvolueerd, want van de twintig ontvangen aanvragen waren er dertien afkomstig van privésponsors, voornamelijk kmo's of *spin-offs* van universiteiten. Zeven van de klinische proeven werden aangevraagd door academische sponsors.

De door de academie gesponsorde klinische proeven zijn nog steeds in de aanvangsfase (fase 1 of 2) terwijl de meeste door de industrie gesponsorde proeven in fase 3 zitten.

In het geheel zijn 30 % van de klinische proeven nu in fase 3, wat toont dat er evolutie is tegenover de voorbije jaren, toen er slechts 20 % van de proeven in fase III waren.

Indien men interesse heeft voor het type van ATMP stelt men bovendien vast dat de proeven in universitair milieu opnieuw dendritische en mesenchymale stamcellen betreffen. De door de industrie gesponsorde klinische proeven tonen meer variëteit: producten voor gentherapie en producten voor weefseltherapie.

De proeven in academische middens zijn meer bepaald gericht op het melanoom, het glioblastoma, de ziekte van Crohn en de niet herstelde fracturen. Commerciële proeven zijn gericht op leukemie, prostaatkanker, eierstokkanker, longkanker, het mond-slijmvlies, hartfalen, ook weer de niet herstelde fracturen, botafsterving, de ziekte van Crohn, enz.

Wat de wettelijke mogelijkheden voor de toepassing van ATMP betreft, moet men een onderscheid maken:

- er zijn ATMP's op de markt die een gecentraliseerde procedure hebben doorlopen,
- er zijn ATMP's die bij de klinische proeven worden aangemaakt en toegediend,
- er zijn producten die worden gebruikt in schrijnende gevallen, wat bij de productontwikkeling altijd wordt gedaan, parallel met een klinische proef,

— Les ATMP autorisés sous exemption hospitalière.

L'exemption hospitalière est définie à l'article 28 du règlement ATMP. C'est un amendement de l'article 3 de la directive 2001 /83/CE qui indique quels produits ne sont pas soumis à la voie centralisée pour la mise sur le marché. Cela signifie que les ATMP qui remplissent les critères spécifiques pour l'exemption hospitalière sont exemptés de l'obligation de passer par la voie centralisée. Ils ne sont toutefois pas exemptés d'essais cliniques ni n'échappent à d'autres lois concernant les médicaments.

L'exemption hospitalière s'applique aux «médicaments de thérapies innovantes» telles que définies dans le règlement (CE) n° 1394/2007, «préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.»

Le texte insiste fortement sur le fait que ces produits sont préparés de façon ponctuelle et sont des produits extrêmement individuels.

L'exemption hospitalière constitue une compétence nationale. Chaque pays établit sa procédure et doit la transmettre à la Commission européenne. La fabrication des ATMP sous exemption hospitalière doit être autorisée par l'État membre. Enfin, les critères de qualité, traçabilité et pharmacovigilance sont définis également dans le règlement comme devant être équivalents aux exigences auxquelles sont soumis les produits qui passent par la voie centralisée.

Actuellement, il n'y a pas d'exemption hospitalière en Belgique. Un projet doit encore être discuté et approuvé. Parmi les grands principes, on peut relever qu'elle sera accordée par l'Agence fédérale des médicaments, sur base d'un dossier dans lequel les critères devront être justifiés et dans lequel il faudra indiquer au minimum des données de qualité et de sécurité. Ce dossier devra respecter les règles de traçabilité et pharmacovigilance selon les règles établies pour les ATMP.

Les points les plus discutés au sein du groupe de travail sont :

— la définition d'usage non routinier : qu'est-ce qu'un usage ponctuel ?

— en er zijn de ATMP's die zijn toegestaan met ziekenhuisvrijstelling.

De ziekenhuisvrijstelling wordt gedefinieerd in artikel 28 van het reglement op de ATMP's. Dat is een amendement op artikel 3 van de richtlijn nr. 2001/83/EG, dat aangeeft welke producten niet onderworpen zijn aan de gecentraliseerde procedure voor het in de handel brengen. Dat betekent dat ATMP's die aan de specifieke criteria beantwoorden voor ziekenhuisvrijstelling, niet verplicht zijn door de gecentraliseerde procedure te gaan. Ze zijn echter niet vrijgesteld van klinische proeven of andere regelgeving inzake geneesmiddelen.

De ziekenhuisvrijstelling is van toepassing op «geneesmiddelen voor geavanceerde therapie» als gedefinieerd in verordening (EG) nummer 1394/2007, en die «volledig op individuele basis volgens specifieke kwaliteitsnormen in dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve beroepsverantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep, om te voldoen aan een bepaald medisch recept voor een speciaal bereid geneesmiddel voor een bepaalde patiënt».

De tekst legt sterk de nadruk op het feit dat dat het geneesmiddel speciaal bereid wordt en dat het om zeer individuele producten gaat.

De ziekenhuisvrijstelling is een nationale bevoegdheid. Ieder land stippelt zijn procedure uit en geeft die dan door aan de Europese Commissie. De vervaardiging van de ATMP's met ziekenhuisvrijstelling moet worden toegestaan door de lidstaat. In de verordening staan ook criteria van kwaliteit, opspoorbaarheid en geneesmiddelenbewaking, waarover in de verordening staat dat ze evenwaardig moeten zijn aan de criteria die gelden voor de producten die langs de gecentraliseerde weg worden goedgekeurd.

Op dit moment bestaat er geen ziekenhuisvrijstelling voor België. Er moet nog gepraat worden over een project en dat moet nog worden goedgekeurd. Bij de grote principes kan men nog vermelden dat die goedkeuring zal worden toegekend door het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen, op basis van een dossier waarin de criteria moeten worden verantwoord en waarin een minimum aan kwaliteits- en veiligheidsgegevens vermeld moeten staan. Het dossier zal de regels aangaande opspoorbaarheid en geneesmiddelenbewaking die voor de ATMP's gelden, in acht moeten nemen.

De meest besproken punten binnen de werkgroep zijn :

— de definitie van ongewoon gebruik : wat houdt gericht gebruik in ?

— qu'est-ce qu'un produit spécialement conçu pour un patient: va-t-on prendre en considération les produits allogéniques ou seulement les produits autologues?

— va-t-on exiger une autorisation de fabrication formelle, c'est-à-dire l'application, dans les laboratoires académiques, des GMP?

— les hôpitaux pourront-ils sous-traiter la fabrication en milieu industriel?

— quelle doit être la durée d'une telle autorisation? A quelle fréquence demander des rapports? Comment en suivre l'efficacité et à quel moment réévaluer l'équilibre bénéfices/risques de ces produits?

Le groupe de travail a également été chargé d'identifier en Belgique les ATMP réellement administrés aux patients. Un courrier a été envoyé aux banques de cellules et tissus où de telles activités doivent être déclarées, en indiquant que leurs activités actuelles pouvaient continuer mais elles étaient priées de remplir une lettre d'intention de postuler pour une exemption hospitalière avant mars 2012.

Dans ce document, il est demandé des précisions sur l'indication thérapeutique, sur le procédé de fabrication (afin d'être sûr qu'il s'agit d'ATMP), sur les critères de l'exemption hospitalière (nombre de patients traités par an, nom du médecin responsable, utilisation ou non du produit dans d'autres pays européens). Les banques de cellules et tissus sont aussi interrogées sur les critères de l'exemption hospitalière, à savoir si, selon elles, elles répondent à ces critères, et enfin dans quel cadre légal leur produit est administré aux patients.

Le groupe de travail a reçu 28 réponses émanant de 16 banques de tissus différentes. Deux de ces produits venaient de l'industrie, donc ne pouvaient postuler pour une exemption hospitalière. Trois n'étaient pas des ATMP. Une application concernait deux produits différents.

En définitive, il y a actuellement une demande d'exemption hospitalière pour 24 ATMP.

D'autres ATMP ont été identifiés et le groupe de travail est en discussion avec les gens qui développent ces produits.

Parmi les vingt-quatre produits identifiés comme ATMP, sept sont sous essai clinique et un fait l'objet d'une demande en cours; douze sont administrés en dehors d'essais cliniques, c'est-à-dire qu'ils sont administrés uniquement sur la base d'une autorisation du comité d'éthique; quatre ne sont pas encore administrés.

— wat is een speciaal bereid geneesmiddel voor een bepaalde patiënt? zal men ook allogene producten in overweging nemen, of alleen autologe producten?

— zal men een formele fabricatietoelating vragen, dit wil zeggen de toepassing van de GMP in de academische laboratoria?

— zullen de ziekenhuizen de fabricatie kunnen uitbesteden aan de industrie?

— hoe lang moet de toestemming geldig zijn? hoe vaak dienen er rapporten te worden opgesteld? hoe kan men de doeltreffendheid meten en op welk moment moet men afwegen wat de voordelen/de risico's van die producten zijn?

De werkgroep had ook als opdracht te identificeren welke ATMP's in België werkelijk aan patiënten worden verstrekt. Er is dus een brief verzonden naar de cel- en weefselbanken, waar dergelijke activiteiten aangegeven moeten worden, om mee te delen dat de huidige activiteiten mogen worden voortgezet maar dat ze een intentieverklaring moesten opstellen voor een aanvraag voor ziekenhuisvrijstelling voor maart 2012.

In dat document worden details gevraagd over de therapeutische indicatie, het fabricatieproces (om zeker te zijn dat het wel om een ATMP gaat), de criteria voor de ziekenhuisvrijstelling (aantal patiënten die hiermee elk jaar worden behandeld, naam van de verantwoordelijke arts, of het product al dan niet wordt gebruikt in andere Europese landen). De cel- en weefselbanken dienen ook vragen te beantwoorden in verband met de criteria voor de ziekenhuisvrijstelling en of ze naar hun eigen oordeel aan die criteria beantwoorden, alsook binnen welk wettelijk kader hun product aan de patiënten wordt verstrekt.

De werkgroep heeft 28 antwoorden gekregen van 16 verschillende weefselbanken. Twee producten waren afkomstig uit de industrie en konden dus geen aanspraak maken op een ziekenhuisvrijstelling. Drie producten waren geen ATMP's. Één aanvraag betrof twee producten tegelijk.

Uiteindelijk is er momenteel inderdaad een aanvraag voor ziekenhuisvrijstelling voor 24 ATMP's.

Andere ATMP's werden geïdentificeerd en de werkgroep is aan het overleggen met de mensen die deze producten ontwikkelen.

Onder de vierentwintig producten die als ATMP's zijn geïdentificeerd, zijn er zeven in het stadium van de klinische proeven en is er één het onderwerp van een lopende aanvraag; twaalf worden toegediend buiten de klinische proeven, wat betekent dat ze worden toegediend enkel op basis van de toelating door het ethisch comité; vier worden nog niet toegediend.

Quant au type d'ATMP, on constate qu'il y a nettement plus de variété dans les produits administrés hors essais cliniques : il y a des produits de thérapie tissulaire mais pas de produits de thérapie génique.

Ces produits administrés en dehors d'essais cliniques concernent principalement des cellules dendritiques pour l'immunothérapie, les traitements d'infections et tumeurs, l'infarctus du myocarde, la Graft versus Host disease, les fractures non consolidées, l'ostéonécrose, l'immunomodulation en transplantation, les maladies auto-immunes, etc.

À partir de ces lettres, le groupe de travail a répondu aux développeurs pour leur indiquer si leur produit était ou non un ATMP et quel était le cadre légal. Ainsi, on leur explique par exemple que l'administration du produit en dehors d'un CTA deviendra illégale à la fin de la période de transition mais peut être maintenue jusqu'à l'établissement de la procédure d'exemption hospitalière à laquelle ils pourront postuler.

En cas de désaccord sur la classification, le groupe de travail conseille de s'adresser au « Committee for advanced therapies » afin d'obtenir une classification européenne officielle.

Cette enquête a permis d'établir une cartographie indiquant quels produits sont administrés où. La plupart des produits répondront aux critères de l'exemption hospitalière mais pas tous.

Cela génère aussi des questions dans la mesure où certains produits sont en développement à la fois dans les hôpitaux et en milieu industriel ou dans d'autres pays européens. Accepte-t-on l'exemption hospitalière pour un produit si un produit similaire va arriver par la voie centralisée ?

Il y avait auparavant deux produits chondrocytes fabriqués dans les hôpitaux en Belgique et qui ne le sont plus. Il n'est pas possible de savoir si cet arrêt est lié à la mise sur le marché de ChondroCelect

2. ÉCHANGE DE VUES

Un membre renvoie aux propos de Mme Beuneu selon laquelle le principe de l'œuvre philanthropique n'existe pas en Belgique, contrairement aux États-Unis. C'est dû au fait que dans notre pays les dons ne sont pas déductibles fiscalement, alors qu'ils le sont aux États-Unis. Ce problème devrait pouvoir être débloqué au niveau politique.

L'intervenant renvoie à la différence entre la recherche portant sur la thérapie génique en Belgique et celle portant sur la thérapie cellulaire en France. Il souligne le risque que les chercheurs effectuent les

Wat het soort ATMP betreft, stelt men vast dat er veel meer variëteit is in de producten die buiten de klinische proeven worden toegediend : er zijn producten voor weefseltherapie, maar er zijn geen producten voor gentherapie.

De producten die buiten de klinische proeven worden toegediend betreffen voornamelijk dendritische cellen voor immunotherapie, de behandeling van infecties en tumoren, hartinfarcten, Graft versus Host disease, niet herstelde fracturen, botafsterving, immunomodulatie in geval van transplantatie, auto-immuunziekten enz ...

Op basis van de brieven heeft de werkgroep de productontwikkelaars geantwoord of hun product al dan niet een ATMP is en wat het wettelijk kader ervoor is. Zo legt men hen bijvoorbeeld uit dat de verstrekking van een product buiten het kader van een centrum voor spits technologie onwettelijk wordt aan het einde van de overgangsperiode, maar kan worden voortgezet tot de procedure voor ziekenhuisvrijstelling die ze kunnen aanvragen, wordt opgestart.

Indien de classificatie van het product betwist wordt, raadt de werkgroep aan om zich te wenden tot het « Committee for advanced therapies », om een officiële Europese classificatie te krijgen.

Dankzij deze bevraging heeft men in kaart kunnen brengen welke producten worden toegediend, en waar. De meeste, maar niet alle van die producten beantwoorden aan de criteria voor ziekenhuisvrijstelling.

Zo komen we ook bij de vraag of bepaalde producten tegelijk worden ontwikkeld in ziekenhuizen en in de industrie, of in verschillende Europese landen. Zal men een ziekenhuisvrijstelling geven als een gelijkaardig product binnenkort beschikbaar zal zijn via de gecentraliseerde weg ?

Er waren in België twee producten met chondrocyten die in ziekenhuizen werden bereid en die dit nu niet meer worden. Het is onmogelijk te weten of die stopzetting te maken heeft met het op de markt komen van ChondroCelect

2. GEDACHTEWISSELING

Een lid verwijst naar de uitspraak van mevrouw Beuneu dat er in België geen « *charity* » is, anders dan in de Verenigde Staten waar alles daarop gebaseerd is. De reden daarvoor is dat in ons land de schenkingen niet fiscaal aftrekbaar zijn, terwijl dit in de Verenigde Staten wel het geval is. Men zou dit probleem op het politieke niveau moeten kunnen deblokkeren.

Spreeker verwijst naar het verschil in het onderzoek naar gentherapie in België en de celtherapie in Frankrijk. Hij wijst op het gevaar dat in de verschillende Europese landen onderzoekers naar hetzelfde op

mêmes travaux dans divers pays européens. Il serait dommage que les différents fonds alloués soient employés pour le même type de recherches dans les différents pays et que l'on se limite ainsi à répéter et à copier ce qui a déjà été réalisé ailleurs. Il faudrait se consacrer à un type donné de recherches à un endroit donné et à une autre forme de recherches scientifiques ailleurs, ce qui n'est pas souvent le cas. En Belgique également, il convient de veiller à ce que les Communautés n'attribuent pas de fonds pour les mêmes recherches dans différentes universités. Le membre préconise que l'on subventionne des recherches interuniversitaires, de sorte que les universités s'unissent autour d'un même projet.

Mme Beuneu partage ce point de vue. Elle affirme que son inquiétude au sujet de la variabilité des produits a également un rapport avec les procédures. Le fait de disposer d'une exemption hospitalière qui conduira à la création de produits élaborés et disponibles uniquement au niveau national a parfois des conséquences qui ne sont pas toujours souhaitables. Il est exact qu'il est indiqué que des produits donnés soient utilisés dans des pays donnés, à condition d'être également disponibles par la suite sur d'autres marchés. En Italie, par exemple, l'on recourt fréquemment à la thérapie génique et les produits qui y sont préparés sont achetés par l'industrie pharmaceutique qui les commercialise finalement sur le marché européen. Simultanément, un produit élaboré au moyen de la thérapie génique et fabriqué en Allemagne ne sera disponible que par le biais de l'exemption hospitalière et ne sera donc pas commercialisé sur le marché européen. Tout cela n'est pas forcément favorable pour le patient, qui devra peut-être se déplacer à l'avenir pour recevoir un traitement, ce qui n'est pas souhaitable.

Mme Beuneu s'inquiète également que certains produits fabriqués dans notre pays au moyen de la thérapie cellulaire font double emploi, ce qui donne l'impression que les pôles de recherche scientifique belges ne se concentrent que sur deux ou trois produits. Il est par contre rassurant que l'enquête sur l'exemption hospitalière ait révélé que davantage de produits sont préparés et montre donc que la recherche scientifique est très active.

Un autre membre souhaite poser une question sur la législation européenne. Jusqu'à présent, deux médicaments ont été homologués : ChondroCelect, un médicament issu de la recherche scientifique en Belgique, et Glybera qui a été conçu aux Pays-Bas. Actuellement, il y a aussi plusieurs médicaments qui sont en attente d'homologation. Ne faudrait-il pas revoir la législation européenne à cet égard ? En effet, il est étonnant que l'on ait homologué seulement deux médicaments par le biais de la lourde procédure européenne, alors que le système d'exemption hospitalière mène plus rapidement à l'homologation et échappe aux considérations économiques puisqu'il n'y

cherchez. Het zou jammer zijn mochten de verschillende fondsen die worden toegekend worden aangewend voor hetzelfde type onderzoek in de verschillende landen en men er zich aldus toe zou beperken om te herhalen en nadoen wat elders reeds is gebeurd. Men zou zich op de ene plaats moeten toeleggen op een bepaald type onderzoek, en elders op een andere vorm van wetenschappelijk onderzoek. Dit gebeurt nu vaak niet. Ook in België moet men er zich voor hoeden dat de gemeenschappen fondsen toekennen voor hetzelfde onderzoek in verschillende universiteiten. Het lid pleit dan ook voor het subsidiëren van interuniversitair onderzoek zodat zij zich verenigen rond hetzelfde project.

Mevrouw Beuneu is het hiermee eens. Zij verklaart dat haar ongerustheid over de variabiliteit van producten ook te maken heeft met de procedures. Het feit dat men een ziekenhuisvrijstelling heeft die producten zal creëren die enkel worden ontwikkeld op het nationale niveau en ook enkel op dat niveau ter beschikking zijn, heeft soms gevolgen die niet altijd gewenst zijn. Het klopt dat het wenselijk is dat bepaalde producten worden gebruikt in bepaalde landen, voor zover ze nadien ook op andere markten ter beschikking zijn. In Italië bijvoorbeeld maakt men veelvuldig gebruik van gentherapie, en de producten die daar worden geproduceerd worden gekocht door de farmaceutische industrie die ze uiteindelijk op de Europese markt brengt. Tegelijk zal een product dat tot stand komt via gentherapie en wordt gemaakt in Duitsland enkel via de ziekenhuisvrijstelling ter beschikking zijn en dus niet op de Europese markt komen. Dit alles is niet noodzakelijk in het voordeel van de patiënt, vermits deze zich in de toekomst wellicht zal moeten verplaatsen om een behandeling te krijgen. Dit is niet wenselijk.

Een andere bezorgdheid van mevrouw Beuneu is dat bepaalde producten die in ons land worden gemaakt via celtherapie mekaar overlappen. Dit geeft de indruk dat de polen van wetenschappelijk onderzoek in ons land zich slechts concentreren op twee à drie producten. Het is daarentegen geruststellend dat uit de enquête over de ziekenhuisvrijstelling is gebleken dat er meer producten worden gemaakt en dat het wetenschappelijk onderzoek dus zeer actief is.

Een ander lid wenst een vraag te stellen over de Europese wetgeving. Er zijn twee geneesmiddelen die werden erkend : enerzijds ChondroCelect, een geneesmiddel dat is ontstaan ingevolge wetenschappelijk onderzoek in België, en anderzijds Glybera, dat van Nederlandse afkomst is. Bovendien zijn er een aantal geneesmiddelen waarvan men de erkenning thans afwacht. Moet de Europese wetgeving dan niet worden herzien ? Het is immers verrassend te moeten vaststellen dat slechts twee geneesmiddelen via deze zware procedure werden erkend, terwijl het systeem van de ziekenhuisvrijstelling sneller tot erkenning leidt en ontsnapt aan economische overwegingen vermits er

a pas d'intérêts commerciaux en jeu. L'intervenant estime donc que la législation européenne doit être modifiée en vue de permettre une homologation plus rapide des médicaments. La voie de l'exemption hospitalière risque en effet d'entraîner des doubles emplois, comme Mme Beuneu l'a déjà indiqué.

Mme Beuneu reconnaît que la procédure à suivre est assez lourde et qu'elle prend beaucoup de temps : environ 210 jours sans compter les interruptions nécessaires pour procéder aux évaluations et pour fournir les réponses exigées. L'on envisage donc de définir des conditions qui, si elles sont satisfaites, pourraient accélérer l'homologation. Mais nous n'en sommes pas encore là. En outre, les différents pays donnent une interprétation large à l'exemption hospitalière. En particulier dans des pays comme l'Allemagne et la France, la procédure ressemble fortement à celle qui est applicable pour la mise sur le marché de produits en général, et il est donc plutôt facile de faire homologuer des médicaments. En Finlande aussi, par exemple, la procédure est assez courte et simple. La question est donc de savoir si ces procédures applicables au système de l'exemption hospitalière n'entravent pas la mise sur le marché européen de certains médicaments.

M. Sekkali déclare qu'une révision de la réglementation européenne est en cours. Le rapport de cette révision sera disponible à la fin de l'année. La réalisation d'essais cliniques représente l'un des problèmes aux yeux du monde académique. Ces essais coûtent beaucoup d'argent aux universités qui n'ont pas toujours les moyens nécessaires. En effet, il faut satisfaire aux mêmes normes de qualité que dans le cadre de la voie centralisée. L'intervenant recommande dès lors l'instauration d'un système de contrôle de qualité et de « bonnes pratiques » en vue d'aboutir à certaines normes de qualité.

Afin d'attirer les moyens financiers nécessaires pour satisfaire aux normes de qualité, l'une des possibilités consiste à créer ce que l'on appelle des « spin-off » qui peuvent obtenir des subventions octroyées par certains fonds.

Une membre voudrait connaître le coût d'un traitement à l'aide de ce type de médicaments. Quels sont les grands risques et les grands défis qui se présentent dans tout ce débat sur les thérapies innovantes, sachant que malgré la réglementation européenne, les différents États membres de l'Union européenne sont loin d'évoluer de la même manière ?

M. Sekkali confirme que le traitement a un coût élevé. Cependant, il ajoute qu'un traitement de ce type, à base de produits issus de cellules tissulaires par exemple, ne doit être administré qu'une seule fois. Pour le patient, le coût global d'un traitement de ce type n'est donc pas forcément plus cher que le coût

geen commerciële belangen in het spel zijn. Spreker meent dan ook dat de Europese wetgeving moet worden herzien om de erkenning van geneesmiddelen sneller te laten verlopen. De weg van de ziekenhuisvrijstelling dreigt immers tot overlappingen te leiden, zoals mevrouw Beuneu ook reeds heeft aangegeven.

Mevrouw Beuneu erkent dat de procedure die moet worden gevolgd vrij zwaar is en ook veel tijd in beslag neemt : ongeveer 210 dagen, zonder de onderbrekingen mee te rekenen die nodig zijn om de evaluaties te doen en de vereiste antwoorden te verstrekken. Men denkt er dan ook over na om voorwaarden in het leven te roepen waarvan het vervullen zou kunnen aanleiding geven tot versnelde erkenningen. Dit is echter nog niet het geval. Bovendien wordt de ziekenhuisvrijstelling ruim geïnterpreteerd in de verschillende landen. Zeker in landen als Duitsland en Frankrijk lijkt de procedure erg op diegene die in het algemeen geldt voor het op de markt brengen van producten en is het dus eerder makkelijk om producten te laten erkennen. Ook in Finland bijvoorbeeld is de procedure eerder beperkt en eenvoudig. De vraag is dan ook of deze procedures die gelden voor het systeem van de ziekenhuisvrijstelling het op de Europese markt brengen van bepaalde geneesmiddelen niet verhinderen.

De heer Sekkali verklaart dat een herziening van de Europese regelgeving thans aan de gang is. Het verslag daarvan zal ter beschikking zijn aan het einde van het jaar. In de academische wereld beschouwt men de ontwikkeling van klinische toepassingen als één van de problemen. Deze kosten immers veel geld en dit is niet steeds voorhanden bij de academici. Men moet immers beantwoorden aan de kwaliteitsstandaarden die ook gelden wanneer men de gecentraliseerde weg volgt. Spreker pleit dan ook voor het instellen van een systeem van kwaliteitscontrole en van « *best practices* » om aldus tot bepaalde kwaliteitsnormen te komen.

Eén van de mogelijkheden om de financiële middelen aan te trekken die vereist zijn om aan de kwaliteitsnormen te voldoen bestaat in het creëren van zogenaamde « *spin offs* » die een beroep kunnen doen op subsidies uit bepaalde fondsen.

Een lid wenst te vernemen wat het kost om te worden behandeld met dergelijke geneesmiddelen. Welke zijn de grote risico's en de grote uitdagingen waar men voor staat in het ganse debat over deze innoverende therapieën in de wetenschap dat, ondanks de Europese regelgeving, de verschillende lidstaten van de Europese Unie zeer verschillend evolueren ?

De heer Sekkali bevestigt dat de kostprijs van een behandeling groot is, maar voegt hieraan toe dat men een dergelijke behandeling — bijvoorbeeld met producten die afkomstig zijn uit cellen van weefsels — slechts één keer moet ondergaan. De globale kost van zo'n behandeling is voor de patiënt dan ook niet

d'un autre traitement qu'il faut administrer régulièrement.

Il n'empêche que l'on considère souvent l'exemption hospitalière comme une échappatoire pour ne pas devoir suivre la procédure centralisée. Cela pose des problèmes dans certains pays en termes de contrôle de qualité. Parmi les produits autorisés par la voie de l'exemption hospitalière, nombreux sont ceux dont l'efficacité n'a jamais été démontrée. Pour prouver cette efficacité, les essais cliniques sont incontournables. Il est donc important d'encourager le développement de bons produits au niveau national et d'accorder l'attention nécessaire au contrôle sur la qualité et l'efficacité de ces produits. En Belgique, on procède sérieusement: tous les produits ont obligatoirement passé la phase 1 des essais cliniques. Le projet en question n'a toutefois pas encore été avalisé par l'Agence et, lorsqu'il le sera, il ne sera applicable qu'aux nouveaux produits. Les produits qui ont déjà été utilisés dans le cadre d'une pratique clinique ne passeront pas par la phase 1. Cependant, cela ne se passe pas de la même manière dans tous les pays; il arrive souvent que des produits soient administrés directement à des personnes sans avoir été soumis, au préalable, au contrôle de qualité et d'efficacité.

En ce qui concerne le produit Glybera qui a été homologué en application de la législation européenne, un membre avance un coût de 1,27 million d'euros par patient. Il s'agirait ainsi du médicament le plus onéreux au monde. Est-ce exact ?

M. Sekkali réfute cette affirmation. Il faut faire une distinction entre ce produit, qui n'est administré qu'une seule fois, et d'autres produits qui doivent être administrés fréquemment. À l'heure actuelle, le produit Glybera ne doit être administré qu'une seule fois, mais cela pourrait changer dans le futur. Il y a des produits qui doivent être administrés plusieurs fois et dont le coût s'élève à plusieurs milliers d'euros et peut même atteindre 5 000 euros dans certains cas. Le coût peut alors grimper très vite pour le patient.

Une autre membre aimerait savoir si la législation belge est suffisamment développée pour réglementer ce type de thérapies. Il existe certes un cadre législatif à l'échelle européenne, mais qu'en est-il au niveau belge ? Une législation est-elle en préparation ?

M. Sekkali répond qu'un projet concernant l'exemption hospitalière est en préparation et que celui-ci est examiné par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. On espère que la nouvelle réglementation pourra entrer en vigueur avant la fin de l'année 2012. Quoi qu'il en soit, il ne saurait être question de stopper le traitement en cours chez les patients, dans la perspective de la nouvelle réglementation à venir.

spécifiquement plus dur que d'autres traitements, les délais de traitement doivent être réguliers.

Dit neemt niet weg dat men de ziekenhuisvrijstelling vaak als een ontsnappingsroute beschouwt om niet de gecentraliseerde procedure te moeten volgen. Dit stelt in sommige landen problemen op het vlak van de kwaliteitscontrole. Vele producten die via de ziekenhuisvrijstelling tot stand gekomen zijn, hebben hun doeltreffendheid nog nooit bewezen. Om deze doeltreffendheid aan te tonen moet men hoe dan ook een beroep doen op de klinische proeven. Het is dan ook van belang de ontwikkeling van goede producten te stimuleren op het nationale vlak en aandacht te schenken aan de controle van de kwaliteit en de doeltreffendheid van deze producten. In België gebeurt dit op een ernstige manier: alle producten hebben hoe dan ook Fase 1 van de klinische proeven doorstaan. Dit is echter een project dat nog niet de goedkeuring van het Agentschap heeft gekregen en dat, wanneer het de goedkeuring krijgt, enkel van toepassing zal zijn op nieuwe producten. Voor producten waar er al een klinische ervaring is, zal er geen Fase 1 zijn. Dit is evenwel niet in alle landen zo en vaak worden producten voor het eerst meteen toegepast op mensen zonder eerst de kwaliteits- en doeltreffendheidscontrole te hebben ondergaan.

Een lid citeert, voor wat het product Glybera betreft dat werd erkend met toepassing van de Europese wetgeving, een kostprijs van 1,27 miljoen euro per patiënt. Daarmee zou het het duurste geneesmiddel zijn dat in de ganse wereld voorhanden is. Klopt dit ?

De heer Sekkali ontkent deze bewering. Men moet een onderscheid maken tussen dit product, dat slechts één keer wordt toegediend, en andere producten die vaak moeten worden toegediend. Het product Glybera moet nu slechts één keer worden toegediend maar mogelijk verandert dit in de toekomst. Er zijn producten die meerdere keren moeten worden toegediend en waarvan de kostprijs verschillende duizenden euro's bedraagt, tot soms 5 000 euro. In dat geval kan de kostprijs voor de patiënt wel hoog oplopen.

Een ander lid informeert of de Belgische wetgeving voldoende uitgewerkt is voor deze therapieën. Er is weliswaar een Europees wetgevend kader, maar is dit ook het geval voor België ? Is er een wetgeving die vandaag wordt voorbereid ?

De heer Sekkali antwoordt dat er voor de ziekenhuisvrijstelling een ontwerp wordt voorbereid dat aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten wordt voorgelegd. Men hoopt dat de nieuwe regelgeving vóór het einde van 2012 van kracht kan zijn. Hoe dan ook is het niet de bedoeling dat de behandeling van patiënten die reeds aan de gang is wordt stopgezet in het licht van de nieuwe regelgeving die op komst is.

L'intervenant tient aussi à rappeler que dans le cadre de la révision de la législation européenne, les parties intéressées peuvent également déposer des amendements. Toutefois, on ne sait pas exactement à quel stade en est cette révision.

Un membre estime qu'il faut faire une distinction. Certains produits font l'objet d'un programme de recherche et sont ensuite soumis à des essais cliniques, plus particulièrement au cours de la phase 1. En effet, le plus souvent, il s'agit de recherches qui portent sur des médicaments destinés à lutter contre des maladies pour lesquelles aucun traitement n'est possible à l'heure actuelle; c'est le cas pour le cancer du cerveau, par exemple. Au cours de la phase 3 des essais cliniques, la commercialisation de ces produits est en préparation et les subsides proviennent essentiellement de l'industrie pharmaceutique. Il faut donc faire le lien entre les essais qui sont menés en laboratoire et la façon dont les résultats peuvent être mis à la disposition de l'ensemble de la population. Pour cela, il faut des moyens financiers et la seule façon de les obtenir est d'avoir recours à des spin-offs, qui doivent développer un produit qui soit suffisamment intéressant pour être commercialisé. Toutefois, jusqu'à la phase 1 et même la phase 2, le processus de développement d'un produit ne coûte absolument rien au patient puisque le financement est assuré par des instances comme les universités, les fonds de recherche scientifique, la Loterie nationale, etc.

L'intervenant cite l'exemple de la KULeuven, où un programme de vaccino-thérapie a été mis au point. Il s'agit d'une thérapie expérimentale qui semble produire de bons résultats et qui vise un type de patient très spécifique. À ce stade, il ne serait vraiment pas judicieux que d'autres universités appliquent elles aussi cette thérapie; à l'heure actuelle, il faut adresser les patients à la KULeuven afin que celle-ci puisse vérifier elle-même si le traitement est efficace. Si c'est le cas, cette technique sera améliorée puis achetée et commercialisée par l'industrie pharmaceutique.

Le membre estime qu'il faut encourager ce type de programme de recherche scientifique et qu'il faut trouver un moyen d'accélérer la commercialisation afin que le produit concerné puisse être mis sur le marché et soit accessible à tous.

Spreker brengt ook in herinnering dat, in het kader van de herziening van de Europese wetgeving, belanghebbende partijen ook amendementen kunnen indienen. Het is evenwel niet duidelijk in welk stadium deze herziening zich vandaag bevindt.

Een lid meent dat men een onderscheid moet maken. Enerzijds zijn er de producten die het voorwerp uitmaken van onderzoek en vervolgens van klinische proeven — meer bepaald in Fase 1. Veelal gaat het immers om onderzoek naar geneesmiddelen voor ziekten waarvoor vandaag geen behandeling mogelijk is, zoals bijvoorbeeld kanker in de hersenen. In Fase 3 van de klinische proeven wordt echter de commercialisering van deze producten voorbereid en in dat stadium komen de subsidies vooral van de farmaceutische industrie. Men moet dan ook het verband leggen tussen de proeven die in de laboratoria plaatsvinden en de wijze waarop men de resultaten ter beschikking kan stellen van de ganse bevolking. Hiervoor heeft men financiële middelen nodig en de enige wijze waarop deze kunnen worden verkregen zijn de spin-offs, die een product moeten ontwikkelen dat voldoende interessant is om te worden gecommercialiseerd. Tot Fase 1 en zelfs Fase 2 kost de ganse ontwikkeling van een product echter helemaal niets aan de patiënt, vermits het andere instanties zijn die voor de financiering instaan, zoals de universiteiten, de fondsen voor wetenschappelijk onderzoek, de Nationale Loterij en dergelijke.

Spreker geeft het voorbeeld van de KULeuven, waar een programma van vaccino-therapie werd ontwikkeld. Het gaat om een experimentele therapie die goede resultaten lijkt af te leveren en die op een zeer specifiek type van patiënt is gericht. Het zou al te gek zijn om dezelfde therapie nu reeds ook in andere universiteiten toe te passen: voorlopig moet men patiënten doorverwijzen naar de KULeuven zodat men daar kan nagaan in welke mate de behandeling tot resultaat leidt. Wanneer dit het geval is, zal deze techniek worden verbeterd en uiteindelijk gekocht en gecommercialiseerd worden door de farmaceutische industrie.

Het lid meent dat dergelijk wetenschappelijk onderzoek moet worden ondersteund en dat men een manier moet vinden om sneller tot een commercialisering te komen, zodat het op de markt kan komen en ter beschikking is van iedereen.

IV. Réunion du 6 novembre 2012

1. EXPOSÉ DE M. ERIC HALIOUA, PROMETHERA BIOSCIENCES

Promethera est une *spin off* de l'université catholique de Louvain (UCL), basée sur les travaux de recherche du professeur Etienne Sokal, pédiatre et pathologiste de l'UCL à Bruxelles, qui a été à l'origine de la découverte de la cellule sur laquelle Promethera travaille.

La jaunisse chez le bébé prématuré est un exemple de pathologie traitée par Promethera. Le foie de l'enfant est immature, il n'a pas eu le temps de développer l'ensemble des activités enzymatiques nécessaires pour conjuguer un pigment appelé bilirubine. Celle-ci s'accumule dans la peau et donne la couleur jaune typique de la jaunisse. L'enfant est placé sous des UV afin de détruire physiquement la bilirubine.

Ce pigment non métabolisé par le foie est très toxique pour le cerveau. Dans la majorité des cas, les enfants ont une vie tout à fait normale après quelques jours ou semaines. Malheureusement, dans certains cas, l'enzyme particulière qui vient conjuguer la bilirubine est mutée. Il s'agit de maladies enzymatiques, liées à des gènes transmis par le parent. Dans de tels cas, l'enfant doit passer dix à douze heures par jour sous les UV tout au long de sa vie pour éviter les effets toxiques du pigment sur le cerveau.

Il s'agit d'un exemple de maladies métaboliques qui affectent l'ensemble des enzymes du foie. Cette famille compte plus de deux cent cinquante maladies différentes.

Dans le cas précité, le seul traitement possible est une greffe de foie. Cela signifie qu'il faut remplacer le foie entier alors qu'une seule enzyme est déficiente. Promethera tente d'apporter une alternative en utilisant des cellules souches particulières venant du foie pour traiter ces enfants. Promethera travaille donc dans le domaine pédiatrique, sur des maladies génétiques et assez rares.

La matière première de Promethera est le foie. Une banque de tissus a été créée aux cliniques Saint-Luc afin de collecter les foies qui, pour diverses raisons (patient non disponible, par exemple), ne sont pas transplantés. À partir de cette matière première, on isole des hépatocytes. Une unité GMP (*Good Manufacturing Practice*) permet de purifier et amplifier des cellules-souches qui résident dans les hépatocytes, mais en très petite quantité. Ces cellules sont multipliées de manière exponentielle, et, une fois infusées dans le foie via la veine porte, elles viennent s'implanter dans le foie et amènent une activité enzymatique déficiente jusque là. C'est de l'« *enzyme replacement therapy* ».

IV. Vergadering van 6 november 2012

1. UITEENZETTING VAN DE HEER ERIC HALIOUA, PROMETHERA BIOSCIENCES

Promethera is een spin-off van de Universiteit catholique de Louvain (UCL), gebaseerd op het onderzoek van professor Etienne Sokal, kinderarts en patholoog van de UCL te Brussel, die gezorgd heeft voor de ontdekking van de cel waarmee Promethera werkt.

Een voorbeeld van een aandoening die Promethera behandelt is geelzucht bij vroeggeborenen. Bij kinderen is de lever nog niet helemaal ontwikkeld en heeft hij nog niet alle enzymactiviteit om een pigment te verwerken dat bilirubine heet. Die bilirubine stapelt zich dan op in de huid en geeft de typisch gele kleur van geelzucht. Men legt het kindje onder uv-licht om de bilirubine fysiek af te breken.

Het niet door de lever gemetaboliseerde pigment is erg giftig voor de hersenen. In de meeste gevallen hebben deze kindjes een volledig normaal leven na een paar dagen of weken. Helaas is in een paar zeldzame gevallen één enzyme dat de bilirubine moet omzetten, gemuteerd. Het gaat om genetische enzymziekten, die overgeërfd worden via de genen van de ouders. In dergelijke gevallen moet het kind zijn hele leven lang tien tot twaalf uur per dag in UV-licht doorbrengen, om de giftige effecten van het pigment op de hersenen te voorkomen.

Dit is een voorbeeld van een stofwisselingsziekte waarbij de leverenzymen betrokken zijn. Er zijn wel tweehonderdvijftig van dat soort ziekten.

In het hierboven beschreven geval is de enige oplossing een levertransplantatie. Er moet dus een hele lever worden getransplanteerd omdat één enzym niet goed werkt. Promethera tracht hiervoor een alternatief te vinden, door speciale stamcellen uit de lever te gebruiken om die kinderen te behandelen. Promethera werkt dus op het gebied van de pediatrie, met genetische en vrij zeldzame aandoeningen.

Promethera werkt in de eerste plaats op de lever. Er werd een weefselbank opgericht in het ziekenhuis Saint-Luc, om levers te verzamelen die om de één of andere reden (niet beschikbare patiënt bijvoorbeeld) niet getransplanteerd worden. Vanuit deze materie worden de hepatocyten geïsoleerd. Een eenheid voor GMP (*Good Manufacturing Practice*) zuivert en versterkt de stamcellen die in de hepatocyten zitten, maar in heel kleine hoeveelheden. De cellen worden dan vermeerderd op een exponentiële manier en na infusie in de lever via de poortader, hechten ze zich in de lever en voeren ze de tot dan toe ontbrekende enzymtaken uit. Dit wordt « *enzyme replacement therapy* » genoemd.

Cette cellule a été brevetée. Promethera essaie dans le procédé d'amener une innovation partout. Ainsi, au niveau logistique, Promethera a déposé récemment un brevet pour un système de camion fermé qui permet de formuler les cellules cryopréservées dans le parking même de l'hôpital, de manière à amener des cellules fraîchement décongelées le plus rapidement possible chez le patient.

L'autre avantage est qu'une cellule saine peut apporter un bénéfice thérapeutique puisqu'elle a l'ensemble des activités enzymatiques normales.

L'utilisation de ces cellules comme médicaments s'appelle HepaStem. Elle relève clairement du processus pharmaceutique. Ce sont des ATMP, reconnus comme médicaments orphelins à la fois par l'EMA et la FDA, car ils soignent des maladies extrêmement rares. Plusieurs patients ont déjà reçu le traitement.

Promethera est aujourd'hui en phase clinique dans trois pays, la France, la Belgique et l'Angleterre, avec pour objectif d'enrôler les patients qui ont ces maladies. Deux maladies ont été sélectionnées par la société : le Crigler-Najjar (syndrome évoqué au début de l'exposé) et les maladies du cycle de l'urée, qui sont des maladies extrêmement sévères : lorsque les enfants atteints de ces maladies absorbent des protéines, l'ammoniaque s'accumule dans le foie en raison d'une déficience des enzymes qui métabolisent ces protéines. Cette ammoniaque est très toxique pour le cerveau. Sans greffe de foie, ces enfants ne vivent pas au-delà de l'âge de douze ans.

D'autres indications, dans le même type de maladies génétiques, sont en développement dans une perspective à court terme. Le traitement de la fibrose hépatique est aussi envisagé, mais à plus long terme, lorsque le « proof concept » chez les animaux aura été développé.

Les maladies visées par Promethera font partie des maladies très rares. Le Crigler-Najjar concerne en Europe une centaine de patients, les troubles du cycle de l'urée touchent 3 000 patients en Europe et l'équivalent aux États-Unis. Les seules façons d'apporter une solution à ces maladies sont soit une diète extrêmement sévère, soit une transplantation hépatique.

Les sociétés telles que Promethera sont très demandeuses de financement car les procédés de production sont onéreux, les études cliniques complexes et onéreuses. Promethera a obtenu fin mars 23,6 millions d'euros, avec l'arrivée d'investisseurs internationaux : parmi ceux-ci, des Japonais (Mitsui Global Investment), des Américains (Shire Strategic Investment Group) et des géants internationaux (Boehringer Ingelheim Venture Fund).

Deze cel is gepatenteerd. Promethera tracht met dit procédé overal vernieuwing in te voeren. Op logistiek vlak heeft Promethera onlangs een octrooi ingediend voor een systeem met een gesloten vrachtwagen, waarmee de door invriezing bewaarde cellen op het parkeerterrein van het ziekenhuis kunnen worden behandeld, zodat ze, zodra ze ontdooid zijn, zo snel mogelijk bij de patiënt kunnen worden gebracht.

Een ander voordeel is dat een gezonde cel therapeutisch voordeel kan opleveren, aangezien ze alle normale enzymactiviteit vertoont.

Het gebruik van deze cellen als medicijn heet HepaStem. Dit valt duidelijk onder het farmaceutisch proces. Het gaat om ATMP's, die zowel door de EMA als de FDA erkend zijn als weesgeneesmiddelen, omdat ze dienen om uiterst zeldzame ziekten te behandelen. Meerdere patiënten zijn hier al mee behandeld.

Promethera is in de klinische fase in drie landen, Frankrijk, België en Engeland, met als doel patiënten te bereiken die aan deze ziekten lijden. De firma heeft twee ziekten geselecteerd: het Crigler-Najjar syndroom (waarover in het begin van de uiteenzetting is gesproken) en de ziekten van de ureumcyclus (die zeer ernstig zijn): wanneer kinderen met die ziekten proteïnen binnenkrijgen, hoopt de ammoniak zich op in de lever omdat de enzymen die de proteïnen moeten verteren niet goed werken. Ammoniak is erg giftig voor de hersenen. Zonder levertransplantatie worden deze kinderen niet ouder dan twaalf jaar.

Er zijn binnen dezelfde soort genetische ziekten andere aandoeningen waarvoor behandelingen op korte termijn worden ontwikkeld. Er wordt ook gedacht aan een behandeling voor leverfibrose maar dan op langere termijn, nadat er een « proof concept » is ontwikkeld bij dieren.

De ziekten waar Promethera behandelingen voor wil vinden, zijn heel zeldzame ziekten. Crigler-Najjar bijvoorbeeld treft een honderdtal patiënten in Europa. Er zijn 3 000 patiënten in Europa en ongeveer evenveel in de Verenigde Staten die problemen hebben met de ureumcyclus. De enige mogelijkheid om deze ziekten tot nu te behandelen is een extreem streng dieet, of een levertransplantatie.

Bedrijven als Promethera zitten echt te wachten op financiering, aangezien de productieprocedures duur zijn en de klinische studies ingewikkeld en duur. Promethera heeft eind maart 23,6 miljoen euro gekregen van internationale investeerders. Onder hen Japanners (Mitsui Global Investment), Amerikanen (Shire Strategic Investment Group) en internationale giganten (Boehringer Ingelheim Venture Fund).

Promethera est également soutenue depuis le début par la Région wallonne dont elle a obtenu 6,6 millions d'euros en avances récupérables et 4,4 millions d'euros dès 2009. Ce financement a été déterminant pour le développement précoce de la société mais aussi pour attirer des investisseurs et une équipe de management solide.

Crée en février 2009, Promethera est passée de deux à quarante-six personnes employées, parmi lesquelles des gens très qualifiés (médecins, pharmaciens, techniciens), avec un ancrage local très fort. Les emplois indirects et induits sont encore plus importants car Promethera doit travailler en partenariat avec des fournisseurs spécialisés, qui, eux aussi, sont pour la plupart présents en Belgique.

La proximité de grands laboratoires comme GSK Biological est importante pour la constitution de l'équipe de management. Plus de la moitié des membres ont quinze à vingt ans d'expérience chez GSK et la proximité et l'accès à ce pool de talents a été essentielle pour le développement de la société et pour attirer des investisseurs internationaux.

2. EXPOSÉ DE M. CHRISTIAN HOMSY, CARDIO3 BIOSCIENCES

Cardio3 Biosciences a été fondée en novembre 2004 et est focalisée sur le traitement des maladies cardiaques, sachant que celles-ci constituent la première cause de mortalité dans le monde aujourd'hui. Cardio3 Biosciences s'occupe principalement des maladies cardiaques ischémiques, c'est-à-dire des maladies provoquées par une artère coronaire bouchée, qui crée une cicatrice.

Le concept de départ est qu'une cellule-souche X n'est pas une cellule-souche Y. Une cellule-souche de l'os ne pourra pas réparer le foie et vice-versa. Certains organes tels que le foie ou la peau, sont réparateurs, ils sont remplis de cellules-souches capables de réparer l'organe. À l'inverse, d'autres organes, comme le cœur, le cerveau ou les reins, ont peu de capacités réparatrices intrinsèques. Le challenge consiste à essayer de mettre dans le cœur des cellules-souches qui lui sont spécifiques, et non des cellules-souches génériques.

Le développement de l'entreprise est un peu atypique par rapport aux autres présentées aujourd'hui, dans la mesure où elle a été créée aux États-Unis et a été importée chez nous. Ce n'est pas une spin off d'une université. Néanmoins, l'entière de l'équipe de management est basée en Belgique et les compétences de développement viennent de chez nous.

Six jours après la conception, on peut distinguer dans l'embryon une partie qui deviendra du tissu

Ook wordt Promethera al sinds het begin gesteund door het Waals Gewest, dat 6,6 miljoen euro als terugbetaalbaar voorschot heeft gegeven en 4,4 miljoen sedert 2009. Die financiering was bepalend voor de eerste ontwikkeling van het bedrijf maar ook om investeerders en een stevig managementteam aan te trekken.

Opgericht in februari 2009, is Promethera gegroeid van twee naar zesenvestig werknemers, waaronder een aantal zeer gekwalificeerde mensen (artsen, apothekers, technici), met een sterke plaatselijke verankering. Er is bovendien nog veel meer onrechtstreekse werkgelegenheid, omdat Promethera met gespecialiseerde leveranciers werkt, die voor het grootste deel ook in België gevestigd zijn.

De nabijheid van grote laboratoria zoals GSK Biological is belangrijk voor de samenstelling van het managementteam. Meer dan de helft van de managers hebben vijftien tot twintig jaar ervaring bij GSK en de nabijheid en toegankelijkheid van die pool aan talenten zijn essentieel gebleken voor de ontwikkeling van het bedrijf en om internationale investeerders aan te trekken.

2. UITEENZETTING VAN DE HEER CHRISTIAN HOMSY, CARDIO3 BIOSCIENCES

Cardio3 Biosciences werd opgericht in november 2004 en is gespecialiseerd in de behandeling van hartziekten die vandaag de dag wereldwijd de voornaamste doodsoorzaak vormen. Cardio3 Biosciences houdt zich hoofdzakelijk bezig met ischemische hartziekten, dat wil zeggen ziekten die veroorzaakt worden door een verstopte kransslagader die een litteken achterlaat.

Het basisconcept is dat een stamcel X geen stamcel Y is. Een botstamcel kan de lever niet herstellen en omgekeerd. Bepaalde organen zoals de lever of de huid hebben een herstellend vermogen, zij bevatten stamcellen die organen kunnen herstellen. Anderzijds zijn er organen zoals het hart, de hersenen of de nieren die weinig intrinsiek herstellend vermogen bevatten. De uitdaging is om te proberen hartspecifieke stamcellen in het hart in te brengen veeleer dan generische stamcellen.

De ontwikkeling van de onderneming is een beetje atypisch vergeleken met de overige ondernemingen die vandaag werden voorgesteld, omdat ze werd opgericht in de Verenigde Staten en bij ons werd geïmporteerd. Het is geen spin-off van een universiteit. Het volledige managementteam is echter in België gevestigd en de ontwikkelingscompetenties komen van bij ons.

Zes dagen na de conceptie kan men in het embryo een deel onderscheiden dat hartweefsel zal worden

cardiaque au fur et à mesure du développement, sous l'influence de facteurs sécrétés par l'endoderme. Au début des années 2000, on a découvert que l'application de TNFalpha à l'endoderme modifie les facteurs sécrétés de sorte que l'entière de la masse cellulaire cultivée devient contractile. On transforme des cellules embryonnaires destinées à faire de l'os, des dents, des cheveux, etc. en des cellules qui sont uniquement des cellules cardiaques.

Une fois cet essai réalisé, le processus a été répliqué pour des cellules-souches adultes et on a tenté de vérifier si elles fonctionnaient mieux que des cellules non modifiées. Une fois le test réalisé dans un modèle animal, on a pu constater que chez l'animal traité avec ces cellules, l'infarctus avait quasiment disparu, avec de nouveaux vaisseaux venant coloniser la partie précédemment infarctée.

Tout ce travail a été réalisé avant 2006. Par la suite, ont été menées des études de phase 2, lesquelles ont donné des résultats très positifs, avec une amélioration de la fonction cardiaque de l'ordre de 25 %.

La société prépare maintenant les études de phase 3, dernière étape avant d'obtenir les autorisations de mise sur le marché. L'objectif est de pouvoir commencer en Europe avant la fin 2012 et aux États-Unis avant la fin de l'année prochaine.

Un système de cathéter spécifique a été développé pour délivrer ces cellules. Celui-ci a déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché en avril 2012. Un deuxième programme — protéique — pour le traitement de l'infarctus du myocarde est en cours.

Actuellement, Cardio3 Biosciences est à la recherche de fonds pour continuer les plans de développement. Le problème est que l'accès au capital local est faible pour tout ce qui est très en avance dans le développement. Toutes les propositions reçues à l'heure actuelle impliquent un changement dans l'actionnariat, et probablement une perte de l'identité belge et de la localisation de l'entreprise en Belgique.

Cardio3 Biosciences est la première entreprise en médecine régénérative qui est fondée sur des principes scientifiques dérivés de l'embryogenèse, un pipeline assez solide au point du développement, une entreprise tout à fait fonctionnelle (cinquante-trois employés). Pour autant qu'elle puisse se développer comme elle le souhaiterait, l'entreprise pourrait compter cinq cents employés dans cinq ans.

M. Homsy cite l'exemple de Dendreon, une entreprise américaine active en thérapie cellulaire pour le cancer. Cette entreprise qui a une technologie assez semblable au niveau du concept, avait une valorisation de 7 milliards de dollars au moment où elle a été

naarmate de ontwikkeling vordert onder invloed van factoren die door het entoderm worden afgescheiden. Begin 2000 ontdekte men dat de toepassing van TNFalpha op het entoderm de afgescheiden factoren wijzigt waardoor de gecultiveerde celmassa contractiel wordt. Embryonale cellen die been, tanden, haar enz. moeten worden, worden omgevormd tot cellen die enkel hartcellen zullen zijn.

Zodra die proef werd uitgevoerd, werd dat procedé herhaald voor volwassen stamcellen en men heeft proberen na te gaan of ze beter werkten dan niet gewijzigde cellen. Zodra de proef werd uitgevoerd op een proefdier, kon men vaststellen dat bij dit dier het infarct nagenoeg verdwenen was en nieuwe vaten het geïnfarcteerde gebied koloniseerden.

Al dat werk werd uitgevoerd vóór 2006. Vervolgens werden er Fase 2 studies uitgevoerd die erg positieve resultaten opleverden waarbij de hartfunctie verbeterde met 25 %.

De onderneming bereidt momenteel Fase 3 studies voor, de laatste stap voor het verkrijgen van de vergunningen om het product op de markt te brengen. Het is de bedoeling om in Europa voor eind 2012 te beginnen en in de Verenigde Staten voor eind volgend jaar.

Er werd een specifieke kathetermethode ontwikkeld om de cellen te injecteren. Hiervoor werd reeds een vergunning verkregen in april 2012. Een tweede - proteïne- programma voor de behandeling van een hartinfarct wordt uitgewerkt.

Momenteel is Cardio3 Biosciences op zoek naar fondsen om de ontwikkelingsplannen voort te zetten. Het probleem is dat er weinig kapitaal voor handen is voor zeer vernieuwende ontwikkeling. Alle huidige voorstellen houden een wijziging van het aandeelhouderschap in en waarschijnlijk een verlies van de Belgische identiteit en van de vestiging van de onderneming in België.

Cardio3 Biosciences is de eerste Belgische onderneming in regeneratieve geneeskunde die gestoeld is op wetenschappelijke beginselen van embryogenese, vormt een vrij stevige pijlpiln op het gebied van ontwikkeling en is een volledig functionele onderneming (drieënvijftig werknemers). Indien zij zich kan ontwikkelen zoals ze dat zou willen, zou de onderneming binnen vijf jaar vijfhonderd werknemers in dienst kunnen hebben.

De heer Homsy geeft het voorbeeld van Dendreon, een Amerikaanse onderneming die gespecialiseerd is in celtherapie voor kanker. Die onderneming die een gelijkaardige technologie hanteert qua concept werd op 7 miljard dollar gewaardeerd toen ze door de FDA

approuvée par la FDA. Aujourd'hui, cette valorisation est redescendue à 1,4 milliard.

En résumé, l'entreprise est leader mondial dans son domaine. 55 millions d'euros ont été investis à ce jour, principalement par des souscripteurs privés et par la DGO VI en Région wallonne. La réduction du risque technologique a été accomplie. 30 millions supplémentaires sont nécessaires pour continuer les opérations jusqu'aux résultats de la phase 3. Dans les circonstances économiques actuelles, il est très difficile d'obtenir ces montants. Il faudrait une amélioration des conditions d'aide de la Région ou du fédéral. Les systèmes d'avances récupérables ne pourraient-ils se prolonger pour financer des études de phase 3 ? Cela permettrait de réduire le montant des capitaux à obtenir.

3. EXPOSÉ DE MME A. HUBERT, COORDINATOR FOR CO-ACT ASSOCIATION

Mme Hubert représente l'entière du secteur en Belgique, ou du moins les cinq sociétés invitées, lesquelles ont formé une association appelée Co-ACT: «Belgian Companies Active in Cell Therapies». Cette association s'est donné pour objectif de protéger et stimuler les investissements de ces sociétés en Belgique et de stimuler leur production et activité d'export en fin de processus de développement du produit de façon à consolider la position de la Belgique comme leader dans le domaine.

Mme Hubert présente les défis et opportunités pour le secteur en Belgique.

Beta-Cell et TiGenix ont été créées au début des années 2000, Bone Therapeutics en 2006, Cardio3 Biosciences en 2004 et Promethera en 2009. À ce jour, TiGenix est la seule société qui a un produit sur le marché. C'était même une première européenne. Toutes les autres sociétés sont encore au stade de développement de leur premier produit.

En termes d'emploi, l'ensemble des cinq sociétés occupent à l'heure actuelle deux cent trente-trois personnes. Si tout se déroule comme prévu, le nombre de personnes employées pourrait tripler dans les cinq prochaines années. La majorité des emplois créés relèvent du secteur «recherche et développement» et concernent des personnes très qualifiées, à haute valeur ajoutée. On considère en outre que, pour une personne engagée directement par la société, environ 2,5 emplois indirects sont créés. L'impact de ces cinq sociétés est beaucoup plus important que l'emploi direct qu'elles créent.

En termes d'investissements recherche et développement, les chiffres de 2011 sont légèrement supé-

ri- werd erkend. Momenteel is die waardering gedaald naar 1,4 miljard.

Kortom, de onderneming is wereldleider in haar domein. Tot nu toe werd er 55 miljoen euro geïnvesteerd, hoofdzakelijk door privé-investeerders en door de DGO VI in het Waals Gewest. Het technologisch risico werd verkleind. Er is bijkomend 30 miljoen euro nodig om de procedés voort te zetten tot aan de resultaten van Fase 3. In de huidige economische omstandigheden is het erg moeilijk om die bedragen bij elkaar te krijgen. Er zouden betere ondersteuningsvoorwaarden van het gewest of van de federale Staat moeten zijn. Kan het stelsel van terugvorderbare voorschotten niet worden verlengd om het onderzoek van Fase 3 te financieren? Hierdoor zou het in te zamelen bedrag kleiner worden.

3. UITEENZETTING VAN MEVROUW A. HUBERT, COÖRDINATOR VOOR CO-ACT ASSOCIATION

Mevrouw Hubert vertegenwoordigt de hele Belgische sector, of toch de vijf uitgenodigde bedrijven, die zich verenigd hebben in Co-ACT: «*Belgian Companies Active in Cell Therapies*». Deze vereniging legt zich toe op het beschermen en stimuleren van de investeringen van deze bedrijven in België, en van hun productie en uitvoer op het einde van het productieproces zodat de positie van België als marktleider in deze sector versterkt wordt.

Mevrouw Hubert zet de uitdagingen en opportuniteiten van de sector in België uiteen.

Beta-Cell en TiGenix werden begin jaren 2000 opgericht, Bone Therapeutics in 2006, Cardio3 Biosciences in 2004 en Promethera in 2009. Vandaag is TiGenix het enige bedrijf dat een product op de markt heeft gebracht. Dat was zelfs een Europese primeur. Alle andere bedrijven zitten nog in het ontwikkelingsstadium van hun eerste product.

De vijf bedrijven samen stellen tweehonderddrieëndertig mensen tewerk. Als alles volgens plan verloopt, kan het aantal werknemers in de komende vijf jaar verdrievoudigen. De meesten zijn tewerkgesteld in de sector «onderzoek en ontwikkeling» en zijn hoog opgeleid, met een grote toegevoegde waarde. Men schat bovendien dat per rechtstreeks aangeworven werknemer, er ongeveer 2,5 onrechtstreekse jobs bijkomen. De impact van deze vijf bedrijven op de werkgelegenheid is dus veel groter dan de rechtstreekse jobs die zij creëren.

Wat de investeringen in onderzoek en ontwikkeling betreft, gaat het in 2011 om iets meer dan 26 miljoen

eurs à 26 millions d'euros. Un bon tiers de ces investissements se font dans des opérations de production.

La législation belge opère une distinction entre thérapie cellulaire à usage autologue et à usage allogène.

Dans le cas d'une thérapie autologue, la personne à traiter donne un échantillon de matériel corporel humain. Il est traité au niveau industriel pour en fabriquer une thérapie avancée et la cellule, qui a alors le statut de médicament, est réinjectée pour traitement à cette même personne. Le donneur et le récipient de la thérapie avancée sont donc une même personne.

Dans le cas d'une thérapie allogène, le matériel corporel humain du donneur est traité de façon industrielle et la thérapie avancée va pouvoir être administrée à de nombreux autres patients. C'est nécessaire, par exemple, pour le produit développé par Promethera puisque, par définition, le patient présente un déficit enzymatique, il faut une cellule saine, qui n'a pas ce déficit, pour pouvoir le traiter.

Contrairement à la directive européenne qu'elle transpose, la loi belge du 19 décembre 2008 opère une distinction entre la production de thérapies cellulaires autologues ou allogènes, avec pour conséquence que les producteurs de thérapies autologues peuvent être reconnus comme établissements de production et peuvent directement avoir accès au matériel corporel humain après prélèvement par un médecin préleveur. Par contre, il y a beaucoup plus de restrictions dans le cas des thérapies allogènes. Les producteurs sont totalement dépendants des banques de matériel corporel humain qui sont accréditées auprès des hôpitaux. Celles-ci ne sont pas nombreuses. Elles doivent satisfaire à des normes de qualité pour être agréées et elles n'ont pas vraiment les incitants nécessaires pour lier des contrats de collaboration avec des sociétés de thérapies. Ceci constitue un énorme problème pour les sociétés, non seulement pour leur approvisionnement en matières premières mais aussi pour l'importation et l'exportation de leurs produits.

Cette distinction entre production pour thérapie autologue ou pour thérapie allogène représente une situation spécifiquement belge, qui ne se retrouve pas dans les autres pays européens.

La loi du 19 décembre 2008 transpose la directive européenne «cellules et tissus» sans établir de connexion avec la législation pharmaceutique. Cela crée une insécurité juridique car une société peut être titulaire d'un agrément comme société pharmaceutique pour produire des thérapies avancées selon la législation pharmaceutique mais pas nécessairement selon la loi du 19 décembre 2008.

euro. Goed één derde hiervan gaat naar productieactiviteiten.

De Belgische wetgeving maakt een onderscheid tussen celtherapie voor autoloog gebruik en voor allogeen gebruik.

Bij autologe therapie geeft de te behandelen persoon een staal van zijn menselijk lichaamsmateriaal. Het wordt industrieel behandeld om er een geavanceerde therapie van te maken en de cel, die dan het statuut van geneesmiddel krijgt, wordt opnieuw in dezelfde persoon voor behandeling ingebracht. De donor en de ontvanger van de geavanceerde therapie zijn dus dezelfde persoon.

Bij een allogene therapie wordt het menselijk lichaamsmateriaal van de donor industrieel behandeld en kan de geavanceerde therapie toegediend worden aan vele andere patiënten. Dit is nodig voor bijvoorbeeld het product dat Promethera ontwikkelt, aangezien de patiënt per definitie een enzymtekort heeft, dat behandeld moet worden met een gezonde cel die dat tekort niet heeft.

In tegenstelling tot de Europese richtlijn, maakt de Belgische wet van 19 december 2008 die deze richtlijn omzet, een onderscheid tussen de productie van autologe en allogene celtherapieën. Het gevolg is dat producenten van autologe therapieën erkend kunnen worden als productie-instelling en daarmee rechtstreeks toegang krijgen tot lichaamsmateriaal na wegneming door een arts. Voor allogene therapieën zijn er echter veel meer restricties. Producenten zijn volledig afhankelijk van door ziekenhuizen erkende banken voor menselijk lichaamsmateriaal. Dat zijn er niet veel. Om erkend te worden moeten zij voldoen aan kwaliteitsnormen, en de nodige stimulansen om samenwerkingsovereenkomsten met therapeutische bedrijven te sluiten ontbreken soms. Dit is een enorm probleem voor deze bedrijven, niet alleen voor hun bevoorrading in basismateriaal, maar ook voor de in- en uitvoer van hun producten.

Dit onderscheid tussen de productie voor autologe therapie en voor allogene therapie wordt alleen in België gemaakt, niet in de andere Europese landen.

De wet van 19 december 2008 zet de Europese «cel- en weefselrichtlijn» om zonder het verband te maken met de farmaceutische wetgeving. Dit schept rechtsonzekerheid omdat een bedrijf volgens de farmaceutische wetgeving houder kan zijn van een erkenning als farmaceutisch bedrijf dat geavanceerde therapieën kan produceren, maar niet noodzakelijk volgens de wet van 19 december 2008.

Compte tenu de cette législation en Belgique, le producteur industriel amené à faire de gros investissements une fois titulaire d'un agrément pour commercialiser ses produits en Europe ou ailleurs dans le monde, n'a aucune raison de s'établir en Belgique.

C'est un problème auquel il faut absolument s'attaquer pour continuer à attirer les usines de production chez nous. C'est important car, contrairement à la recherche et développement, une usine de production est difficilement délocalisable.

Le secteur est confronté à une autre difficulté, à savoir l'exemption hospitalière. Celle-ci est définie dans le règlement européen 1394/2007. Ce système d'exemption signifie que les exigences pour les thérapies avancées ne sont pas d'application dans le cas de thérapies développées sur une base non routinière, faites à l'hôpital sous la responsabilité d'un médecin qualifié, de façon à pouvoir traiter un patient individuel.

Le règlement européen prévoit que la mise en œuvre de cette exemption doit se faire au niveau national. Le problème ici tient aux différences d'interprétation de cette exception dans les États européens. Par exemple, il n'y a pas de définition claire de «non routine», pas plus que des normes de qualité. On constate dès lors dans certains cas une concurrence directe entre un médicament qui a été approuvé comme thérapie avancée au niveau de l'Europe et l'utilisation par des médecins de l'exemption hospitalière au niveau local pour fabriquer leurs propres produits à destination des patients.

Il faudrait des directives plus claires pour l'utilisation de l'exemption hospitalière en Belgique, d'une part, et une cohérence et des définitions au niveau européen d'autre part.

Que peut-on faire pour soutenir le secteur en Belgique?

Il faut adapter la loi du 19 décembre 2008 en amenant les thérapies allogéniques au même niveau que les thérapies autologues : autoriser leur fabrication directement après prélèvement de matériel corporel humain par un médecin préleveur qui assurera également l'indemnisation du donneur.

Door deze Belgische wetgeving zal de industriële producent die een vergunning heeft verkregen om zijn producten in Europa of elders in de wereld op de markt te brengen, en die zware investeringen wil doen, geen enkele reden hebben om zich in België te vestigen.

Dit probleem moet absoluut aangepakt worden als men productiefabrieken bij ons wil blijven aantrekken. Dit is belangrijk omdat een productiefabriek in tegenstelling tot onderzoek en ontwikkeling moeilijk delocaliseerbaar is.

De sector wordt nog met een ander probleem geconfronteerd, met name de vrijstelling voor ziekenhuizen als bepaald in de Europese verordening 1394/2007. Die verordening bepaalt dat de vereisten voor geavanceerde therapieën niet gelden voor therapieën die niet op routinematige basis onder de verantwoordelijkheid van een bevoegde arts worden ontwikkeld om een individuele patiënt te behandelen.

De Europese verordening bepaalt dat deze vrijstelling op nationaal niveau moet worden geregeld. Het probleem is dat de vrijstelling in de verschillende lidstaten anders wordt geïnterpreteerd. Er bestaat bijvoorbeeld geen duidelijke definitie van «niet op routinematige basis», noch van de kwaliteitsnormen. Bijgevolg kan er in sommige gevallen rechtstreekse concurrentie ontstaan tussen een geneesmiddel dat op Europees niveau als een geavanceerde therapie werd erkend, en het gebruik van de ziekenhuisvrijstelling op lokaal niveau door artsen om hun eigen producten voor patiënten te vervaardigen.

Eenzijds zouden er duidelijkere richtlijnen moeten komen over het gebruik van de ziekenhuisvrijstelling in België, en anderzijds zouden er meer coherentie en definities moeten komen op Europees niveau.

Wat kan men doen om de sector in België te steunen?

Men moet de wet van 19 december 2008 aanpassen door de allogene therapieën op hetzelfde niveau te brengen als de autologe therapieën : de aanmaak ervan toestaan onmiddellijk na het wegnemen van het menselijk lichamelijk materiaal door een arts die tevens instaat voor de vergoeding van de donor.

Il faut harmoniser la loi du 19 décembre 2008 avec la législation pharmaceutique existant en parallèle.

Les exigences de l'exemption hospitalière doivent être mieux définies. Celle-ci doit être interdite dans les cas où un produit a déjà été autorisé au niveau européen pour les mêmes indications.

Enfin, l'accès au financement demeure un problème. Inclure un patient dans une étude clinique coûte 50 000 euros. On pourrait stimuler l'innovation, la recherche et développement dans le secteur des biotech grâce à un mécanisme financier apparenté à la « tax shelter » comme elle existe dans le secteur du cinéma. Cela pourrait contribuer à maintenir l'ancrage en Belgique de sociétés qui y ont été créées.

Il y a véritablement une opportunité : celle d'établir la Belgique comme un centre d'excellence pour la recherche, le développement et la production en matière de thérapies avancées.

4. EXPOSÉ DE M. MIKE DE LEEUW, BETA CELL NV

M. De Leeuw signale que la société Beta Cell NV développe sa technologie et son travail scientifique au sein de la VUB, depuis quinze ans déjà. L'entreprise est entrée récemment dans une nouvelle phase que l'intervenant va présenter aujourd'hui plus en détail. Son exposé portera d'abord sur le rôle de l'insuline et ensuite sur celui des cellules bêta.

L'insuline est une molécule très importante qui régule tout notre métabolisme. Sans insuline, notre corps rencontre bien vite des problèmes. L'insuline sert notamment à assimiler le glucose. Si le glucose n'est pas assimilé, le taux de glucose dans le sang devient trop élevé, ce qui est toxique pour l'organisme. Cet excès de sucre dans le sang s'appelle le diabète. Au contraire, si le taux de sucre dans le sang est trop faible, le patient s'évanouit. Le patient se trouve alors en danger de mort, car un coma diabétique n'est pas un coma ordinaire. Si on ne le sort pas rapidement de ce coma, il meurt.

Il n'existe qu'un seul type de cellule capable de produire de l'insuline dans notre corps : les cellules bêta. Ces cellules se trouvent dans le pancréas qui est situé à côté du foie. Le pancréas renferme les îlots de Langerhans qui ont la forme de petites boules et qui contiennent les cellules bêta, les cellules alpha et d'autres cellules endocrines. Toutes ces cellules agissent ensemble de manière complexe, sous l'influence du taux de glucose dans le sang. Lorsque ce taux, appelé glycémie, augmente après un repas, c'est le signal qui commande aux cellules bêta de produire de l'insuline. Lorsque la glycémie baisse, les cellules bêta arrêtent de produire de l'insuline. Le mécanisme est

Men moet de wet van 19 december 2008 in overeenstemming brengen met de parallelle farmaceutische wetgeving.

De vereisten van de ziekenhuisuitzondering moeten beter worden gedefinieerd. Ze moet worden verboden wanneer een product reeds op Europees niveau werd toegestaan voor dezelfde indicaties.

De toegang tot financiering blijft ten slotte een probleem. Een patiënt in een klinisch onderzoek opnemen kost 50 000 euro. Men kan innovatie, onderzoek en ontwikkeling in de biotechsector steunen dankzij een financieel mechanisme dat vergelijkbaar is met de « tax shelter » zoals die in de filmsector bestaat. Dat kan bijdragen tot de verankering in België van de ondernemingen die er werden opgericht.

Er is werkelijk sprake van een opportuniteit : van België een centrum van uitmuntendheid maken voor onderzoek, ontwikkeling en productie op het gebied van geavanceerde therapieën.

4. UITEENZETTING DOOR DE HEER MIKE DE LEEUW, BETA CELL NV

De heer De Leeuw licht toe dat Beta Cell NV al vijftien jaar vanuit de VUB haar technologie en wetenschap ontwikkelt. Recent is het bedrijf in een nieuwe fase terechtgekomen en hierover zal spreker vandaag meer duiding geven. De uiteenzetting zal in eerste instantie de rol van insuline verduidelijken en daarna die van betacellen.

Insuline is een zeer belangrijke molecule die onze volledige energiehuishouding regelt. Zonder insuline komt het lichaam al gauw in de problemen. Het is onder andere verantwoordelijk voor het opnemen van glucose. Als glucose niet opgenomen wordt, dan krijg je te hoge glucosewaarden in het bloed, wat toxisch is. Dit teveel aan suiker in het bloed is suikerziekte. Als er te weinig suiker in het bloed is val je flauw. Dit is potentieel levensgevaarlijk want een diabetische coma is anders dan een gewone coma. Een patiënt die niet snel uit een dergelijke coma wordt gehaald, overlijdt.

Er is maar één enkele soort cel in ons lichaam die insuline kan produceren : de beta cel. Deze cel zit in de pancreas, die naast de lever ligt. In de pancreas zitten eilandjes van Langerhans, een soort kleine bolletjes, waarin betacellen zitten maar ook alfacellen en andere endocriene cellen. Al deze cellen werken op een complexe manier samen, onder invloed van het glucosegehalte in het bloed. Als het glucosegehalte na de maaltijd omhoog gaat is dit het signaal voor de betacellen om insuline te produceren. Als het glucosegehalte daalt, dan stoppen de betacellen met insuline te produceren. Het mechanisme is zeer precies afgesteld en kan niet zomaar nagemaakt worden buiten het

réglé comme du papier à musique, et il n'est pas si facile de le reproduire en dehors du corps humain. Les cellules bêta produisent de l'insuline «à la demande», soit uniquement en présence de glucose. Cela implique toutes sortes de complications pour le développement de cette technologie.

Le diabète est une maladie connue que l'OMS considère comme une pandémie compte tenu de son ampleur. Au niveau mondial, près de 300 millions de personnes sont diagnostiquées diabétiques à l'heure actuelle, et ce chiffre continue d'augmenter. En additionnant les médicaments, les soins de santé professionnels, les appareils et les mécanismes de test, on obtient un coût global de 200 milliards d'euros. Il est évident que cela ne peut pas continuer et qu'il faut développer de nouvelles thérapies.

Le diabète de type 2 est de loin la forme la plus répandue. Il se caractérise par une surcharge des cellules bêta. Si une personne mange trop et ne vit pas sainement pendant une assez longue période, ses cellules bêta finiront par jeter l'éponge. Il en résulte une augmentation de la glycémie et, par conséquent, une apparition du diabète. Cette maladie est toutefois maîtrisable et même réversible. Si le patient ne souffre pas du diabète de type 2 depuis trop longtemps et qu'il adapte son régime, il est possible de revenir à une situation normale.

Cela n'est pas possible dans le cas du diabète de type 1. Ce type de diabète est génétique et est dû, entre autres, à une réaction du système immunitaire. Dans ce cas, les cellules immunitaires attaquent et détruisent les cellules bêta de l'organisme. Au bout du compte, le patient n'a plus aucune cellule bêta et doit s'injecter de l'insuline à vie.

En Europe, il y a environ 5,5 millions de personnes atteintes du diabète de type 1, dont la moitié n'a toutefois pas encore été diagnostiquée. Grâce à un diagnostic plus fréquent et à des soins de santé de meilleure qualité, les patients atteints du diabète de type 1 sont de plus en plus nombreux à être identifiés, mais il y a toujours des personnes dont le décès est dû à un diabète de type 1 qui n'a pas été diagnostiqué de leur vivant.

À l'heure actuelle, on dénombre 140 000 cas graves de diabétiques de type 1 en Europe. Ces personnes souffrent d'insuffisances rénales, d'une détérioration de la rétine, de problèmes cardiovasculaires, etc. En outre, elles craignent en permanence de tomber dans le coma. Beaucoup d'entre elles développent ce diabète au cours de leur enfance. Aujourd'hui, 120 000 enfants sont atteints du diabète de type 1 en Europe, et leur nombre augmentera sans aucun doute si l'on améliore le diagnostic.

Il est tout aussi important de noter qu'un patient gravement atteint du diabète de type 1 a une espérance de vie de 60 ans en moyenne. Rien que les cas graves

mensuel du corps. Les cellules bêta produisent «on demand», donc seulement quand il y a du glucose. Cela implique toutes sortes de complications pour le développement de cette technologie.

Diabète est une maladie connue que l'OMS considère comme une pandémie compte tenu de son ampleur. Au niveau mondial, près de 300 millions de personnes sont diagnostiquées diabétiques à l'heure actuelle, et ce chiffre continue d'augmenter. En additionnant les médicaments, les soins de santé professionnels, les appareils et les mécanismes de test, on obtient un coût global de 200 milliards d'euros. Il est évident que cela ne peut pas continuer et qu'il faut développer de nouvelles thérapies.

Le diabète de type 2 est de loin la forme la plus répandue. Il se caractérise par une surcharge des cellules bêta. Si une personne mange trop et ne vit pas sainement pendant une assez longue période, ses cellules bêta finiront par jeter l'éponge. Il en résulte une augmentation de la glycémie et, par conséquent, une apparition du diabète. Cette maladie est toutefois maîtrisable et même réversible. Si le patient ne souffre pas du diabète de type 2 depuis trop longtemps et qu'il adapte son régime, il est possible de revenir à une situation normale.

Cela n'est pas possible dans le cas du diabète de type 1. Ce type de diabète est génétique et est dû, entre autres, à une réaction du système immunitaire. Dans ce cas, les cellules immunitaires attaquent et détruisent les cellules bêta de l'organisme. Au bout du compte, le patient n'a plus aucune cellule bêta et doit s'injecter de l'insuline à vie.

En Europe, il y a environ 5,5 millions de personnes atteintes du diabète de type 1, dont la moitié n'a toutefois pas encore été diagnostiquée. Grâce à un diagnostic plus fréquent et à des soins de santé de meilleure qualité, les patients atteints du diabète de type 1 sont de plus en plus nombreux à être identifiés, mais il y a toujours des personnes dont le décès est dû à un diabète de type 1 qui n'a pas été diagnostiqué de leur vivant.

À l'heure actuelle, on dénombre 140 000 cas graves de diabétiques de type 1 en Europe. Ces personnes souffrent d'insuffisances rénales, d'une détérioration de la rétine, de problèmes cardiovasculaires, etc. En outre, elles craignent en permanence de tomber dans le coma. Beaucoup d'entre elles développent ce diabète au cours de leur enfance. Aujourd'hui, 120 000 enfants sont atteints du diabète de type 1 en Europe, et leur nombre augmentera sans aucun doute si l'on améliore le diagnostic.

Il est tout aussi important de noter qu'un patient gravement atteint du diabète de type 1 a une espérance de vie de 60 ans en moyenne. Rien que les cas graves

côtent directement 18 milliards d'euros à la société européenne. Pour la Belgique, ce montant s'élève à près de 150 millions d'euros par an.

L'injection d'une mauvaise quantité d'insuline peut entraîner un coma. Les injections d'insuline et les pompes à insuline maintiennent le patient en vie mais n'améliorent pas son état. Elles n'empêchent pas non plus la dégradation constante des différents organes. Les injections d'insuline ne constituent donc pas un remède.

Il est toutefois possible de transplanter des cellules bêta d'un donneur sain à un patient. Durant les quinze dernières années, une centaine de transplantations de ce type ont été réalisées à l'UZ-VUB, avec un grand succès. Il faut néanmoins deux à quatre donneurs tout juste décédés pour obtenir le matériel humain suffisant pour une seule transplantation. En outre, l'opération doit être répétée pour de nombreux patients. Chez certains patients, les cellules transplantées restent actives pendant un an ou cinq ans selon les cas, tandis que chez d'autres, elles sont déjà détruites après six mois.

Actuellement, la Belgique compte environ 1 500 patients diabétiques de type 1 sévères. En raison du manque de donneurs, de la nécessité d'avoir plusieurs donneurs par patient et du besoin de répéter la transplantation, il est impossible de réaliser plus de trente à quarante transplantations par an.

On élabore actuellement une thérapie à base de cellules souches. Les cellules peuvent être manipulées et programmées pour produire de l'insuline. En revanche, elles ne sont généralement pas capables de réagir au besoin du corps : elles ne peuvent pas être activées et désactivées, si bien qu'elles produisent de l'insuline en permanence. Par ailleurs, il y a encore un long chemin à parcourir avant de mettre sur le marché une thérapie de ce genre.

Beta Cell a toujours suivi une autre voie en utilisant des cellules de porc. Les tout premiers produits d'insuline à avoir été commercialisés, étaient d'origine porcine. De plus, à condition d'avoir les bons porcs, on dispose d'un stock illimité. Actuellement, Beta Cell peut compter sur la portée d'une truie toutes les trois semaines. L'on utilise des foetus de porc, car les cellules contenues dans le pancréas d'un fœtus de porc ont un excellent potentiel de croissance et d'adaptation, ce qui n'est pas le cas des cellules d'un donneur adulte, dont les cellules bêta ne sont peut-être plus très saines. Les cellules de porc sont très faciles à programmer.

Dans le stade suivant, on isole les cellules qu'on souhaite utiliser : non seulement les cellules bêta, mais aussi toutes les autres cellules qui sont importantes dans le processus. Il a fallu cinq à sept ans pour développer ce processus et quatre cents essais au total pour le maîtriser. Cette technologie a été brevetée par Beta Cell.

enkel de ernstige gevallen is 18 miljard euro. Voor België gaat het over jaarlijks ongeveer 150 miljoen euro.

Insuline wordt geïnjecteerd, maar als een verkeerde hoeveelheid wordt ingespoten kan dit een coma veroorzaken. De insuline-injecties en pompen houden een patiënt wel in leven, maar verbeteren de situatie niet. Ze kunnen ook het gestage verval van de diverse organen niet tegengaan. Dergelijke insputingen zorgen dus niet voor een oplossing.

Het is echter mogelijk betacellen van een gezonde donor te transplanteren naar een patiënt. In het UZ-VUB werden de afgelopen vijftien jaar al zo'n honderd van dergelijke transplantaties uitgevoerd, met veel succes. Het vergt echter twee tot vier net overleden donors om voldoende materiaal te verzamelen voor één transplantatie. Bovendien is bij veel patiënten een herhalingsbehandeling nodig. Sommige patiënten kunnen één jaar verder, anderen vijf jaar, maar sommigen breken al na zes maanden de getransplanteerde cellen af.

België heeft op dit moment ongeveer 1 500 ernstige type 1-patiënten. Door het tekort aan donoren, de noodzaak van meerdere donoren per patiënt en de behoefte aan herhaling van de transplantatie, is het onmogelijk meer dan dertig à veertig transplantaties per jaar te realiseren.

Er is stamceltherapie in de maak. Stamcellen kunnen gemanipuleerd en beïnvloed worden om insuline te produceren. Deze cellen zijn in het algemeen echter niet in staat om te reageren op basis van de behoefte van het lichaam. Ze kunnen niet aan-uit en produceren dus constant insuline. Bovendien is er nog een lange weg af te leggen om dergelijke therapie op de markt te krijgen.

Beta Cell volgt al jaar en dag een ander pad en gebruikt varkenscellen. De allereerste insulineproducten die op de markt kwamen waren afkomstig uit varkens. Bovendien heb je, als je over de juiste varkens beschikt, een onbeperkte voorraad. Beta Cell heeft momenteel elke drie weken een worp van een zeug. Er worden ongeboren varkens gebruikt, omdat de cellen die in de pancreas van een ongeboren big zitten een hele goede groei- en aanpassingspotentie hebben. Dit is niet het geval met de cellen van een volwassen donor waarvan de betacellen misschien niet meer zo gezond zijn. De varkenscellen zijn zeer goed te plannen.

In een volgend stadium worden de benodigde cellen geïsoleerd. Niet enkel de betacellen worden geïsoleerd, maar ook alle andere cellen die daarbij belangrijk zijn. De ontwikkeling van dat proces heeft vijf à zeven jaar geduurd. In totaal werden vierhonderd runs gedaan om het proces in de vingers te krijgen. Deze technologie werd gepatenteerd door Beta Cell.

Les cellules sont ensuite incorporées dans un alginat facilement assimilable par l'organisme. Cette opération permet de doser les cellules. En effet, on ne transpose pas la même quantité de cellules pour un patient de soixante ou de nonante kilos. L'emballage dans l'alginate permet aussi de transporter les cellules dans le monde entier. Les cellules vivantes — car c'est de cela qu'il s'agit en fin de compte — ne se transportent pas n'importe comment; elles doivent être emballées d'une certaine manière. Toute cette technologie a, elle aussi, donné lieu à de nouveaux brevets, mais également à quatre années de recherche supplémentaires.

Le produit se présente sous la forme d'une bille enrobée d'alginate. La bille contient des cellules de différents types. Grâce à l'enveloppe d'alginate, les signaux pour la production d'insuline ainsi que tous les nutriments et l'oxygène nécessaires peuvent pénétrer dans la bille, et l'insuline et les déchets peuvent en sortir. L'alginate empêche aussi le système immunitaire de détruire les précieuses cellules, celles-ci étant protégées par la capsule. La capsule permet aussi le dosage personnalisé du produit et son transport. On transforme ainsi une invention en un produit industriel.

M. De Leeuw dresse ensuite le portrait actuel de l'entreprise. Elle s'est constitué un carnet de brevets fourni et dispose d'une plateforme technologique très développée permettant une production tout à fait pertinente. On a identifié des porcs non porteurs d'agents pathogènes qui pouvaient donc être utilisés à des fins d'élevage. La conception d'un modèle animal demande au moins autant d'efforts. Des dizaines de preuves de concept ont déjà été réalisées à cet effet, et des entretiens poussés ont été menés avec l'Agence européenne des médicaments. M. De Leeuw insiste sur le fait que la Belgique joue un rôle de précurseur, contrairement aux Pays-Bas par exemple. Beta Cell travaille aussi en étroite collaboration avec le «Diabetes Research Centre and Diabetic Clinic» de l'UZB. Cette coopération est essentielle pour garantir que le travail fourni puisse être exploité dans un hôpital.

L'entreprise fait de la recherche et du développement depuis quinze ans: établissement des fondements scientifiques, constitution des plateformes technologiques, élaboration et validation des modèles animaux. Avec les actionnaires, la décision a été prise de former une «Product- and Clinical Development Company». Cela nécessite une approche différente impliquant de reproduire, d'amplifier, d'améliorer et d'harmoniser les processus. Autant d'objectifs qui ne font pas partie du travail scientifique. Près de douze millions d'euros ont été utilisés ces quinze dernières années pour monter l'entreprise, qui va maintenant bénéficier d'un investissement de Série A (d'un montant d'environ sept millions d'euros).

Daarna worden de cellen ingebed in een alginat, een lichaamsvriendelijk materiaal. Dit maakt het mogelijk de cellen te doseren. Er is immers een andere hoeveelheid cellen nodig voor een patiënt van zestig kilo dan voor een van negentig kilo. De verpakking in het alginat maakt het bovendien mogelijk de cellen wereldwijd te verscheppen. Levende cellen, want dat zijn het uiteindelijk, kunnen niet zomaar rondgestuurd worden, ze moeten op een bepaalde manier verpakt worden. Al deze technologie heeft op zijn beurt geleid tot nieuwe patenten, maar ook tot weer vier jaar bijkomend onderzoek.

Het product ziet eruit als een bolletje, met een alginat eromheen. In het bolletje zitten een aantal cellen van verschillende types. Door het alginat eromheen te doen kan ervoor gezorgd worden dat de signalen voor insulineproductie en alle nutriënten en zuurstof erin komen. De insuline en de afvalstoffen kunnen er dan weer uit. Daarnaast zorgt het product ervoor dat het immuunsysteem de broodnodige cellen niet vernietigt. De cellen zijn immers beschermd door de capsule. De capsule laat toe goed te doseren, per individu, en te verscheppen. Daardoor wordt het een industrieel product, en niet alleen maar een uitvinding.

De heer De Leeuw geeft vervolgens een overzicht van de huidige status van de firma. Er werd een goede portfolio van patenten opgebouwd en de firma beschikt over een zeer sterk technologieplatform dat toelaat zeer consistent te produceren. Er werden varkens geïdentificeerd die vrij zijn van ziektekiemen en dus kunnen gebruikt worden om te kweken. Minstens een even zware taak is de ontwikkeling van een proefdiermodel. Daarvoor werden inmiddels tientallen «*Proof-of-Concepts*» gedaan. Met het EMA werden uitgebreide gesprekken gehouden. De heer De Leeuw benadrukt dat België, bijvoorbeeld in vergelijking met Nederland, een gidsfunctie uitoefent. Beta Cell werkt ook nauw samen met de «*Diabetic Research Centre and Diabetic Clinic*» van het UZB. Dit is absoluut belangrijk om te garanderen dat je werk in een ziekenhuis kan gebracht worden.

Het bedrijf heeft vijftien jaar R&D bedreven: opbouwen van de wetenschap, opbouw van de technologieplatformen en vervolgens de proefdiermodellen opbouwen en valideren. Nu werd er met de aandeelhouders beslist over te gaan tot een «*Product- and Clinical Development Company*». Dit vergt een andere insteek: herhalen, opschalen, verbeteren, consistent maken. Dat zijn andere dingen dan wetenschap bedrijven. De afgelopen vijftien jaar werd ongeveer 12 miljoen euro gebruikt om de zaak op te bouwen, nu zal de Serie A investering opgehaald worden (ongeveer 7 miljoen euro).

La société espère que le produit pourra être utilisé sur des humains à partir de 2016. Des billes d'alginate ont déjà été administrées à des humains, mais ce n'est pas encore le cas des cellules porcines. Introduire des cellules porcines vivantes dans un être humain est naturellement une autre affaire, et il faut apporter des preuves de ce que l'on avance avant d'y être autorisé. C'est ce que l'entreprise fait en ce moment.

M. De Leeuw espère lancer le produit sur le marché à partir de 2020. Cette échéance semble éloignée, mais elle est très proche dans la pratique.

Parallèlement à l'application au diabète de type 1 sévère, il y a aussi des possibilités de traiter un public plus large, à savoir les patients atteints d'un diabète de type 1 modéré ou d'un diabète de type 2. Pour l'instant, les chercheurs se concentrent toutefois sur les patients atteints d'un diabète de type 1 sévère.

À l'heure actuelle, la société occupe sept personnes (ETP) qui sont assistées par des ETP du Diabetic Research Centre et de l'UZB. Dans deux ans, la société occupera 15 ETP, sans compter la dizaine de personnes auprès des différents partenaires. Selon les prévisions, 40 ETP travailleront pour la société dans les 5 ans. Si la production et l'élevage restent réalisés en interne, on aura certainement besoin de soixante personnes. Cependant, ces tâches peuvent très bien être déléguées à un partenaire stratégique.

5. EXPOSÉ DE M. WILFRIED DALEMANS, TIGENIX

M. Dalemans commence par présenter la société TiGenix. Il s'agit d'une entreprise belge et d'une *spin-off* de la KULeuven et de l'UGent. Elle a pour mission de faire du développement clinique et de commercialiser des produits de thérapie cellulaire. TiGenix est la première et aussi l'unique entreprise en Europe à ce jour à être parvenue à faire valider un produit en tant que médicament sous la nouvelle législation relative aux médicaments de thérapie innovante (MTI ou ATMP pour reprendre l'abréviation anglaise). Cela n'est certainement pas étranger au rôle de pionnier que la Belgique joue en la matière.

En 2011, TiGenix s'est alliée à une entreprise espagnole de thérapie cellulaire afin de développer aussi plus avant le pipeline de produits et d'y intégrer les cellules souches.

La société a son siège central à Louvain et est également implantée à Madrid et à Geleen (Pays-Bas). Elle possède ses propres unités de production et se caractérise, en tant que société publique belge cotée en bourse, par une base d'investisseurs très large.

De firma hoopt dat het product vanaf 2016 voor het eerst voor mensen kan worden gebruikt. De alginaatbolletjes werden al bij mensen gebruikt, maar dit is nog niet het geval voor de varkenscellen. Met levende varkenscellen een mens ingaan is natuurlijk iets anders en vooraleer je dit mag doen moet je nogal wat kunnen bewijzen. Dat gebeurt momenteel.

De heer De Leeuw verwacht de markt te kunnen betreden vanaf 2020. Dat lijkt lang, maar in de praktijk is dat zo voorbij.

Naast het feit dat er nu voor het ernstig type 1 wordt gewerkt, zijn er ook mogelijkheden om een veel breder publiek, namelijk de gematigde type-1 en ook type 2-patiënten, te behandelen. In eerste instantie richten ze zich echter op de ernstige type 1-patiënten.

Op dit ogenblik stelt de firma zeven personen te werk (FTE). Daaromheen zitten FTE's van de *Diabetic Research Centre* en van de UZB. Binnen twee jaar zullen er vijftien FTE's zijn, met ongeveer tien personen errond vanuit verschillende partners. Op basis van de verwachtingen zouden er binnen vijf jaar veertig FTE's zijn. Als de productie en de kweek in eigen handen zouden worden gehouden, dan zouden er zeker zestig personen nodig zijn. Dit is echter typisch iets dat ook gezocht kan worden bij een strategische partner.

5. UITEENZETTING DOOR DE HEER WILFRIED DALEMANS, TIGENIX

De heer Dalemans situeert eerst het bedrijf TiGenix. Het is een Belgisch bedrijf en een spin-off van de KULeuven en de UGent. De missie van het bedrijf is de ontwikkeling op klinisch niveau en het naar de markt brengen van celtherapieproducten. TiGenix is het eerste en voorlopig ook het enige bedrijf in Europa dat erin geslaagd is een product te laten goedkeuren als geneesmiddel onder de nieuwe ATMP-wetgeving. Er kan in dit verband zeker verwezen worden naar de pioniersrol die België hier vervult.

In 2011 ging TiGenix samen met een Spaans celtherapiebedrijf, ook om de pijnlijnen verder uit te bouwen en stamcellen aan boord te brengen.

Het hoofdkwartier van het bedrijf is gevestigd in Leuven en er zijn vestigingen in Madrid en Geleen (Nederland). Het bedrijf beschikt over eigen productie-eenheden en is een publiek, beursgenoteerd bedrijf in België, met een zeer brede investeerdersbasis.

Le portefeuille de produits de TiGenix se compose de deux parties. D'une part, il y a le produit phare, à savoir le ChondroCelect, qui a franchi toutes les étapes du développement clinique et de l'homologation réglementaire (par les instances compétentes) et qui est maintenant commercialisé dans plusieurs pays européens. D'autre part, il y a trois autres produits en cours de développement, basés sur des cellules souches humaines adultes provenant du tissu adipeux. Ces produits sont actuellement testés en hôpital pour diverses indications.

Le produit phare, ChondroCelect, est un produit autologue, c'est-à-dire un produit développé à partir de cellules prélevées chez le patient, puis mises en culture dans une facilité GMP et réimplantées chez le même patient.

Il est destiné à la réparation du cartilage. Les lésions du cartilage ne régressent pas spontanément mais s'aggravent au fil du temps. TiGenix a développé un produit de thérapie cellulaire, sur la base d'une procédure en plusieurs phases. Dans un premier temps, on prélève des cellules cartilagineuses chez le patient. Ensuite, on les met en culture et on contrôle leur prolifération. Enfin, lorsque le moment est jugé propice, on confie les cellules au chirurgien qui les réimplante chez le patient en les injectant sous une petite membrane, ce qui permet alors au tissu de se régénérer. La douleur s'estompe chez le patient et celui-ci retrouve une meilleure condition.

M. Dalemans poursuit en donnant quelques informations contextuelles sur le développement de pareil produit de thérapie cellulaire. Dans les années '90, des études scientifiques ont été menées en vue de répondre à certaines questions. Que sont les cellules cartilagineuses? Quels sont les critères de qualité en l'espèce? En 2001, une vaste étude clinique a été lancée, qui a duré huit ans. En 2007, sur la base d'un certain nombre de données provisoires, un dossier a été établi et introduit auprès des instances européennes compétentes pour l'octroi des autorisations en matière de médicaments. La phase d'évaluation du dossier a pris deux ans. En 2009, l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée. Depuis, le produit est en phase de déploiement commercial.

Il ressort des données recueillies qu'après un laps de temps de soixante mois, les patients traités au moyen de ChondroCelect se sentent 1,5 à 2 fois mieux que les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical classique.

TiGenix a le mérite d'avoir développé le premier produit de thérapie cellulaire commercialisé en Europe et d'avoir joué, à ce titre, un rôle de pionnier en montrant aux autorités européennes comment de tels produits pouvaient franchir le cap de la procédure d'autorisation.

De productportfolio van TiGenix bestaat uit twee delen. Het oppergedeelte is het product ChondroCelect, dat het hele parcours van klinische ontwikkeling en *regulatory approval* (goedkeuring van overheden) heeft doorlopen en nu op de markt is in een aantal landen in Europa. Verder zijn er drie andere producten in de pijplijn, die gebaseerd zijn op humane adulte stamcellen die uit het vetweefsel genomen zijn. Deze producten worden momenteel voor verschillende indicaties in het ziekenhuis geëvalueerd.

Het leidend product, ChondroCelect, is een auto-loog product, dus een product waarbij de cellen bij de patiënt zelf weggenomen worden, opgekweekt in een GMP-faciliteit en dan terug naar dezelfde patiënt gaan.

De bedoeling van dit product is het herstel van kraakbeenletsels. Letsels in het kraakbeen herstellen zich niet spontaan maar gaan van kwaad naar erger. TiGenix ontwikkelde een celtherapieproduct waarin eerst een deeltje kraakbeen van de patiënt zelf wordt weggenomen. Vervolgens groeit dit in grote hoeveelheden gecontroleerd op, en wanneer het goed bevonden wordt om terug te gaan naar de patiënt, vertrekken deze cellen terug naar de kliniek waar de chirurg de cellen terug inspuist onder een membraantje, waarna het weefsel kan regenereren en de patiënt verlost wordt van de pijn en weer beter kan functioneren.

De heer Dalemans geeft vervolgens wat achtergrondinformatie over de ontwikkeling van een dergelijk celtherapieproduct. In de jaren '90 gebeurt wetenschappelijk onderzoek rond deze materie: wat zijn kraakbeencellen, wat zijn de kwaliteitscriteria? In 2001 begon een grote klinische studie die acht jaar geduurd heeft. In 2007 werd, op basis van een aantal interimgegevens, een dossier opgesteld en ingediend bij de Europese autoriteiten voor geneesmiddelenautorisatie. Het dossier heeft zich twee jaar lang in de evaluatiefase bevonden. In 2009 volgde de goedkeuring om het product als geneesmiddel op de markt te brengen. Sindsdien bevindt het zich in de commerciële uitrolfase.

Uit de verzamelde gegevens blijkt dat patiënten die met ChondroCelect worden behandeld, zich na verloop van een tijdspanne van zestig maanden anderhalf tot twee keer beter voelen dan patiënten die met klassieke chirurgie werden behandeld.

TiGenix heeft het eerste celtherapieproduct kunnen ontwikkelen dat in Europa op de markt kwam en heeft in die zin een voortrekkersrol gespeeld doordat het aan de Europese autoriteiten heeft kunnen tonen hoe zulke producten eventueel door de goedkeuringsprocedure kunnen komen.

Un rôle de pionnier a également été joué à l'échelle de la Belgique. Le produit concerné y est également autorisé et remboursé par l'INAMI. Il s'agit aussi du premier médicament de thérapie innovante (MTI ou ATMP) remboursé en Europe. La procédure est encore en cours dans d'autres pays, mais la Belgique est le premier pays où elle a abouti, ce qui montre à nouveau son rôle de pionnier dans ce domaine industriel.

Pour le produit à base de cellules souches, TiGenix utilise des cellules souches provenant du tissu adipeux de personnes adultes, car ces cellules ont un excellent effet anti-inflammatoire, au niveau tant local que systémique. Elles possèdent en outre une très faible immunogénicité, ce qui permet un usage allogénique, c'est-à-dire l'utilisation, chez toute une série de patients, de cellules souches provenant d'une autre personne.

Des études précliniques ont montré l'utilité et l'innocuité de ces cellules. Celles-ci sont en cours d'évaluation dans le cadre de trois études cliniques réalisées pour des indications différentes. C'est le cas, par exemple, du Cx601 pour le traitement de fistules. Alors qu'une intervention classique permet d'obtenir la fermeture de la fistule traitée dans environ 15 % à 20 % des cas, le produit de thérapie cellulaire permet, après vingt-quatre semaines, d'obtenir la fermeture de la fistule traitée chez 56 % des patients.

Ce produit est également évalué dans le cadre d'une étude sur le traitement de l'arthrite rhumatoïde, étude dans laquelle les patients viennent tous d'être traités en phase 2 et où les données relatives aux patients sont en cours d'analyse. On examine également les effets de l'administration du produit dans le système lymphatique afin de déterminer si le produit renforce le mécanisme anti-inflammatoire.

M. Dalemans souligne que l'on a toujours cherché à développer des produits de thérapie cellulaire à titre de médicaments. Mais, pour certains, ce n'est pas tellement important, comme en témoignent les pratiques peu scrupuleuses et dangereuses qui ont cours en Asie. Quoi qu'il en soit, le développement du produit comme médicament est un bon choix pour le patient. On ne traite pas que les symptômes, mais on essaie aussi, en recourant à des cellules, de remédier aux causes. Cela fait partie de la médecine régénérative.

Le développement du produit comme médicament garantit l'application des normes de qualité les plus strictes, tant dans la phase préclinique que dans la phase clinique. Le patient a donc la garantie que le produit qui lui est administré est un produit de qualité qui fonctionne et est sûr; c'est le principe de la médecine factuelle (« *evidence based medicine* »).

La communauté tire également avantage de cette approche, car la santé publique est mieux protégée. En outre, le développement d'un produit comme médicament impose aux sociétés le respect d'un cadre de travail clair.

Ook in België werd een pioniersrol vervuld. Dit product is ook in België goedgekeurd en wordt terugbetaald door het RIZIV. Ook hier gaat het om het eerste geneesmiddel voor geavanceerde therapie (ATMP) in Europa dat terugbetaald wordt. In andere landen loopt de procedure nog, België was echter eerst. Dit toont nogmaals de voortrekkersrol van België in deze industrietaak aan.

Voor het stamcelproduct gebruikt TiGenix stamcellen van volwassenen uit het vetweefsel, omdat deze cellen een zeer goede anti-inflammatoire werking hebben, zowel lokaal als systemisch. Ze hebben ook een zeer lage immunogeneciteit. Dit laat toe om allogeen te werken, dus stamcellen van iemand anders te gebruiken in een hele reeks andere patiënten.

Preklinische studies hebben het nut en de veiligheid van deze cellen aangetoond. Nu worden deze cellen geëvalueerd in drie klinische studies voor verschillende indicaties, bijvoorbeeld Cx601 voor het sluiten van fistels. Met een klassieke ingreep sluiten rond de 15 % à 20 % fistels, maar met het celtherapieproduct kan na vierentwintig weken bij 56 % van de patiënten de fistel sluiten.

Dit product wordt ook geëvalueerd in reumatoïde artritis, waar de patiënten net allemaal werden behandeld in fase 2 en nu de patiëntengegevens onderzocht worden. Ook toediening in het lymfatisch systeem wordt bestudeerd, om te kijken of het product het ontstekingsremmend mechanisme versterkt.

De heer Dalemans stelt dat altijd werd getracht om celtherapieproducten als medicinaal product te ontwikkelen. Dat niet iedereen het daarmee zo nauw neemt, bewijzen de gevaarlijke cowboypraktijken in Azië. Voor de patiënt is de ontwikkeling als medicinaal product in elk geval een goede keuze. Het werkingsmechanisme bestrijdt niet enkel de symptomen, maar door cellen te gebruiken tracht men ook de oorzaken te bereiken. Dit maakt deel uit van regeneratieve geneeskunde.

De ontwikkeling van het product als geneesmiddel, garandeert het gebruik van de hoogste kwaliteitsnormen, zowel preklinisch als klinisch. De patiënt is dus zeker dat hij een kwaliteitsproduct krijgt toegediend dat werkt en veilig is volgens het principe van de « *evidence based medicine* ».

Ook de gemeenschap heeft baat bij deze benadering, doordat de volksgezondheid beter wordt beschermd. De ontwikkeling als geneesmiddel geeft de firma's bovendien een duidelijk kader waarbinnen moet worden gewerkt.

Enfin, M. Dalemans évoque encore brièvement les défis à relever dans le secteur. Il attire l'attention sur le délai de développement qui est très long. En effet, celui-ci est au moins de 10 à 15 ans, autant d'années pendant lesquelles le financement doit suivre. Des défis se posent également en ce qui concerne le remboursement. Il s'agit de produits très innovants, auxquels les autorités ne réservent pas toujours un accueil favorable. Cela a pu être constaté, par exemple, à l'INAMI, en dépit du succès qui a finalement été au rendez-vous. L'intervenant souligne par ailleurs qu'une entreprise doit tenir compte de toutes les législations nationales. En effet, dès lors qu'il s'agit d'une matière réglée au niveau national, il convient d'examiner la législation en vigueur dans chaque pays et d'ouvrir partout un dossier afin de pouvoir bénéficier d'un remboursement pour le produit en question.

Une concurrence loyale est également un aspect important. L'exemption hospitalière constitue à cet égard la principale préoccupation, étant donné qu'un certain nombre d'acteurs peuvent y avoir recours abusivement afin de fournir les produits concernés aux patients sans devoir fournir tous les efforts de développement et d'investissement nécessaires. Dans ce domaine, le législateur belge, tout comme le législateur d'autres pays, a encore beaucoup de pain sur la planche.

En ce qui concerne le système de tax shelter, M. Dalemans souligne que bon nombre des entreprises qui développent de tels produits sont des PME. Le développement des produits demande énormément de temps et d'argent. Tous les incitants financiers sont dès lors les bienvenus, tant au niveau de la recherche et du développement qu'au niveau de la production. Ils sont même nécessaires à la survie du secteur en Belgique.

6. EXPOSÉ DU DOCTEUR E. BASTIANELLI, BONE THERAPEUTICS

Les maladies osseuses s'inscrivent dans le cadre plus large des maladies musculo-squelettiques qui touchent les muscles, les os ou le cartilage.

Parmi les maladies osseuses, on connaît l'ostéoporose mais aussi l'ostéonécrose, les fractures, les fractures compliquées comme la pseudarthrose et certaines maladies orphelines comme l'ostéogenèse imparfaite ou l'ostéopétrose.

Toutes ces maladies ont des conséquences sociales importantes, des coûts très élevés. On estime le coût de ces maladies sur base annuelle à 150 milliards, que ce soit en coûts directs (hospitalisation, traitements) ou en coûts indirects comme la réduction du temps de travail.

Ten slotte gaat de heer Dalemans nog even in op de uitdagingen die in de sector bestaan. Hij wijst op de zeer lange ontwikkelingstijd van minstens tien tot vijftien jaar, die dus ook tien tot vijftien jaar financiering vraagt. Ook voor de terugbetaling stellen er zich uitdagingen. Het gaat om zeer nieuwe producten en de autoriteiten worstelen daar wel eens mee. Dat kon bij het RIZIV bijvoorbeeld wel eens vastgesteld worden, ondanks het succes dat uiteindelijk behaald werd. Verder stelt spreker vast dat een bedrijf met alle nationale wetgevingen rekening moet houden. Deze materie wordt immers op nationaal niveau geregeld, wat vereist dat in elk land de wetgeving moet worden bestudeerd en overal een dossier moet worden geopend om een terugbetaling voor het product te kunnen verkrijgen.

Ook « fair competition » is belangrijk. De ziekenhuisuitzondering is daarbij de grootste zorg omdat deze door een aantal spelers kan misbruikt worden om deze producten naar de patiënten te brengen zonder al de ontwikkeling en investering te moeten doen. Op dit gebied heeft de Belgische wetgever, net zoals de wetgever in andere landen, nog heel wat werk voor de boeg.

Betreffende de tax shelter benadrukt de heer Dalemans dat veel bedrijven die dergelijke producten ontwikkelen, kmo's zijn. De ontwikkeling van de producten neemt zeer veel tijd en geld in beslag, dus alle financiële stimuli, zowel wat betreft R&D als productie, zijn zeer welkom. Meer zelfs, ze zijn nodig om de sector in België te laten overleven.

6. UITEENZETTING VAN DOKTER E. BASTIANELLI, BONE THERAPEUTICS

Botaandoeningen behoren tot de bredere groep van spier- en skeletziekten, die de spieren, de botten of het kraakbeen aantasten.

Onder de botaandoeningen kent men osteoporose, maar ook osteonecrose, breuken, gecompliceerde breuken zoals pseudartrose en bepaalde zeldzame ziekten zoals osteogenesis imperfecta of osteopetrose.

Al die ziekten hebben belangrijke maatschappelijke gevolgen, zeer hoge kosten. Men raamt de kostprijs van die ziekten op jaarbasis op 150 miljard, in directe kosten (ziekenhuisopname, behandelingen) of in indirecte kosten, zoals de vermindering van de arbeidstijd.

Ces maladies sont en outre extrêmement invalidantes pour les patients.

Le nombre de greffes osseuses en Europe et aux États-Unis est estimé à 4 millions. Europe et États-Unis confondus, il y a 220 000 nouveaux cas d'ostéonécrose par an, 350 000 patients atteints de pseudarthrose, 350 000 cas de reconstruction osseuse et plus d'1,3 million d'interventions sur la colonne chaque année, que ce soit pour des fractures de vertèbres ou pour des interventions de « spine fusion ».

Le marché est en forte croissance. Celle-ci est estimée à 15 % par an.

Environ la moitié de ces maladies peuvent bénéficier de la thérapie cellulaire, soit environ 2 millions d'interventions par an. L'os est en effet capable de se régénérer naturellement. La thérapie cellulaire intervient quand les cellules formatrices d'os ne sont pas suffisamment actives ou sont en nombre insuffisant. On tente d'y pallier en implantant des cellules chez le malade.

Bone Therapeutics est spécialisée dans les maladies osseuses. La société est une spin off de l'ULB, créée en 2006, dont les travaux sont essentiellement basés à l'hôpital Erasme. Elle emploie 51 personnes. Ses activités sont à la fois précliniques (*in vitro* et *in vivo*), de la production GMP et des études cliniques.

Bone Therapeutics travaille avec des partenaires académiques tels que l'hôpital Erasme à Bruxelles ou le CHU à Liège. La société détient un portefeuille de propriétés intellectuelles avec des brevets, des désignations orphelines, ainsi qu'un pipeline assez avancé de produits précliniques et cliniques.

Le produit le plus avancé, PREOB, qui est un produit autologue, fait l'objet de deux études en phase 3, dont l'une en ostéonécrose et l'autre en pseudarthrose.

Parallèlement, ALLOB, produit cellulaire osseux allogénique, va bientôt passer en phase clinique, d'abord pour des indications de fractures. Il pourra aussi être décliné pour des indications de type défaut génétique telles que ostéogenèse imparfaite.

La société travaille aussi sur une combinaison cellules-matrice afin de pouvoir cibler de plus grandes déficiences osseuses.

Tout cela se fait à travers un cycle d'innovations et de production qui démarre par un prélèvement de moelle osseuse, soit chez le patient dans un contexte autologue, soit chez le donneur dans un contexte allogénique. La moelle est transportée dans une unité de production, elle est transformée en cellules qui sont collectées, mises en seringue. Cette seringue est

Bovendien worden de patiënten door die ziekten met een zware handicap opgezadeld.

Het aantal bottransplantaties in Europa en in de Verenigde Staten wordt op 4 miljoen geraamd. Er zijn jaarlijks in Europa en de Verenigde Staten samen 220 000 nieuwe gevallen van osteonecrose, 350 000 patiënten met pseudarthrose, 350 000 gevallen van botreconstructie en meer dan 1,3 miljoen ingrepen op de ruggengraat, voor wervelbreuken of voor « spine fusion »-ingrepen.

De markt groeit sterk. De groei wordt op 15 % per jaar geraamd.

Voor ongeveer de helft van die ziekten kan men een beroep doen op celtherapie, wat op ongeveer 2 miljoen ingrepen per jaar neerkomt. Het bot kan zich immers op natuurlijke wijze regenereren. Er wordt van celtherapie gebruik gemaakt wanneer de botvormende cellen onvoldoende actief of talrijk zijn. Men probeert dat te verhelpen door bij de zieke cellen in te planten.

Bone Therapeutics is gespecialiseerd in beenderziekten. Het bedrijf is een spin-off van de ULB, opgericht in 2006, en werkt vooral vanuit het Erasmusziekenhuis. Er zijn eenenvijftig mensen tewerkgesteld. De activiteiten zijn vooral pre-klinisch (*in vitro* en *in vivo*) en betreffen GMP-productie en klinische studies.

Bone Therapeutics werkt met universitaire partners zoals het Erasmusziekenhuis te Brussel, of het CHU van Luik. Het bedrijf is eigenaar van een portefeuille met intellectuele eigendommen met octrooien, erkenningen als weesgeneesmiddel en een reeds vergevorderde pijplijn van preklinische en klinische producten.

Het product dat al het verst klaar is, heet PREOB en is een autoloog product waarmee er twee studies lopen in Fase 3, de ene met toepassing bij osteonecrose en de andere bij pseudoartrose.

Ook zal ALLOB, een allogeen beendercelproduct, binnenkort in de klinische fase belanden, met als eerste indicatie beenderfracturen. Het zal ook kunnen worden ingezet bij ziekten die te wijten zijn aan genetische fouten, zoals osteogeneseproblemen (broze botten).

Het bedrijf werkt ook aan een combinatie van stamcellen waarmee grotere beenderproblemen kunnen worden aangepakt.

Dit alles gebeurt dank zij een cyclus van vernieuwing en productie, waarbij eerst beendermerg wordt geoogst, in een autologe context bij de patiënt zelf en in een allogene context bij een donor. Het merg wordt naar een productie-eenheid overgebracht en wordt omgezet in cellen die geoogst worden en klaargemaakt voor injectie. De injectiespuiten worden naar de

distribuée en hôpital pour être administrée chez le patient.

Tout ce processus nécessite une infrastructure et un équipement assez sophistiqués.

Cette technologie a pour avantage de permettre d'éviter des chirurgies très invasives. La chirurgie actuelle de la greffe osseuse est une chirurgie ouverte, qui dure plusieurs heures. Ici, l'approche est micro-invasive, elle permet d'implanter les cellules sans chirurgie ouverte. La procédure est courte, réalisée en ambulatoire. Le patient peut rentrer chez lui à la fin de la journée sans hospitalisation.

Depuis sa création, Bone Therapeutics a passé un certain nombre d'étapes, comme la mise en place d'unités de productions qui ont été approuvées GMP, l'obtention d'autorisations de fabrication. La société est reconnue comme banque de tissus pour l'aspect autologue. Des dizaines de méthodes analytiques ont été développées en termes de contrôle de qualité.

Au niveau développement clinique et réglementaire, la société a initié une phase 3 en Europe en ostéonécrose; une phase 2b à 3 en pseudarthrose; elle est prête à démarrer avec le produit allogénique.

Il est vrai que le contexte en Belgique est difficile, notamment à cause des aspects réglementaires et légaux liés au matériel corporel humain, spécialement pour l'allogénique vu la dépendance vis-à-vis d'une banque de tissus accréditée liée à un hôpital. Cette difficulté est surmontable dans les études cliniques même si elle est quand même très lourde. Mais au niveau commercial, la question se posera de savoir s'il est possible de commercialiser un produit allogénique au départ de la Belgique vu cette dépendance qui met la société à la merci de la banque de tissus.

L'autre problème tient à la diversité des lois en Europe. Il faut se plier aux lois locales.

Les études cliniques ne sont pas harmonisées. Chaque dossier doit être introduit dans un pays, chaque pays a ses demandes particulières.

Cette situation entraîne un grand nombre d'incertitudes qui ont des conséquences pour les sociétés en termes de finances et de délais et qui posent la question de l'avenir de la thérapie cellulaire en Belgique.

La Belgique est certainement l'un des pays où la thérapie cellulaire est la plus avancée. Il faut essayer de maintenir cette situation.

ziekenhuizen gebracht om dan bij de patiënten gebruikt te worden.

Dit hele proces vraagt om een vrij gesofisticeerde infrastructuur en uitrusting.

Deze technologie biedt het voordeel dat zeer invasieve heelkundige ingrepen niet meer nodig zijn. De huidige techniek van de beendermergtransplantatie is een open operatie die een aantal uren in beslag neemt. De nieuwe aanpak is micro-invasief en maakt het mogelijk om cellen in te planten zonder open operatie. Het gaat om een korte ingreep die in een dagkliniek kan gebeuren. De patiënt kan na de ingreep naar huis en hoeft niet te worden opgenomen.

Sinds zijn oprichting is Bone Therapeutics door een aantal fases gegaan, zoals het installeren van een aantal productie-eenheden die zijn goedgekeurd volgens GMP en het verkrijgen van toelatingen voor productie. Wat het autologe aspect betreft is het bedrijf erkend als weefselbank. Ook zijn er tientallen analytische methodes ontwikkeld wat de kwaliteitscontrole betreft.

Op het niveau van de klinische en réglementaire ontwikkeling heeft het bedrijf een Fase 3 opgestart in Europa in verband met osteonecrose en een Fase 2b tot 3 voor pseudoartrose; het is klaar om met het allogene product te starten.

De Belgische context is inderdaad moeilijk, vooral in verband met de reglementering en wetgeving inzake menselijk lichaamsmateriaal en in het bijzonder voor de allogene therapieën, aangezien men dan afhankelijk is van een erkende weefselbank die verbonden is aan een ziekenhuis. Men kan voor de klinische studies dit probleem overstijgen, hoewel het erg zwaar is, maar op commercieel vlak kan men zich afvragen of het mogelijk is een allogene product op de markt te brengen vanuit België, aangezien het bedrijf afhankelijk is van de goede wil van de weefselbank.

Het andere probleem heeft te maken met de diversiteit binnen Europa: er zijn ook plaatselijke wetten.

De klinische studies zijn niet geharmoniseerd. Elk dossier moet worden ingediend in elk land en elk land heeft zijn specifieke voorwaarden.

Door deze situatie ontstaat er grote onzekerheid en dat brengt gevolgen met zich voor de betrokken bedrijven, met name op het vlak van de financiën en de termijnen. Dat doet vragen rijzen over de toekomst van de celtherapie in België.

België is absoluut een koploper wat celtherapie betreft. Men moet trachten dat zo te houden.

7. ÉCHANGE DE VUES

Une membre interroge M. Dalemans au sujet des effets thérapeutiques du TiGenix sur une période de soixante mois. Que signifient ces résultats dans la pratique ? Le patient est-il exempt de toute douleur ? De quelle mobilité dispose-t-il ? Le produit étant remboursé par l'INAMI, cela signifie-t-il que son usage est généralisé dans les hôpitaux ? Ou l'utilisation du médicament est-elle limitée d'une manière ou d'une autre par l'INAMI ?

M. Dalemans répond qu'il a présenté aujourd'hui les effets cliniques du TiGenix de manière succincte en raison du temps de parole limité. Il est toutefois possible d'opérer une répartition en sous-populations. Il en ressort clairement que l'effet clinique est beaucoup plus prononcé dans des sous-populations présentant une lésion aiguë. Dans ces cas, l'on est proche d'une situation normale de retour à l'état fonctionnel du patient. L'examen des courbes normatives établit que les groupes pour lesquels le traitement est le plus bénéfique sont très près du rétablissement naturel.

L'INAMI n'a évidemment pas donné un chèque en blanc à TiGenix. Le produit est remboursé pour une sous-population de patients présentant des lésions aiguës et pour lesquels le traitement est donc plus profitable que pour les patients atteints par une pathologie chronique. L'approbation a en outre été donnée conformément à l'article 81, ce qui implique qu'elle vaut pour une période de trois ans après laquelle le dossier est de nouveau évalué. L'INAMI a donc franchi le pas mais a de manière très compréhensible incorporé plusieurs mécanismes de contrôle afin de pouvoir évaluer les futures conditions de remboursement.

La membre voudrait savoir si tous les orthopédistes ou seules certaines sous-spécialités données peuvent utiliser le médicament.

M. Dalemans précise que deux restrictions sont prévues. Premièrement, le médecin doit posséder une certaine spécialisation en orthopédie. Deuxièmement, la technique nécessite quand même une certaine habileté et de la pratique. Par conséquent, tant l'INAMI que les autorités européennes exigent le suivi d'un entraînement spécifique par les chirurgiens et le recours à des centres de référence. Cela permet de garantir une utilisation appropriée du produit.

Un membre a une question à poser à propos du diabète. Lors de son exposé, M. De Leeuw a dépeint les coûts liés au traitement du diabète. Pourrait-il apporter quelques précisions quant aux économies réalisables à terme grâce à l'utilisation du produit qu'il propose ? Il est évident que l'une des optiques essentielles du groupe de travail est justement de

7. GEDACHTEWISSELING

Een lid heeft een vraag aan de heer Dalemans over de behandelingseffecten over zestig maanden van TiGenix. Wat betekenen deze resultaten in de praktijk ? Is de patiënt dan pijnvrij ? Welke mobiliteit heeft hij ? Het product wordt terugbetaald door het RIZIV, betekent dit dat het veralgemeend gebruikt wordt in ziekenhuizen ? Of is het gebruik van het middel op een of andere manier beperkt door het RIZIV ?

De heer Dalemans antwoordt dat hij de klinische effecten van TiGenix vandaag beperkt heeft weergegeven omwille van de korte spreektijd. Het is echter mogelijk op te splitsen in subpopulaties. Hieruit blijkt duidelijk dat het klinisch effect veel groter is in subpopulaties met een acute laesie. In die gevallen kom je dicht bij een normale situatie van terugkeer van het functioneren van de patiënten. Bij het bekijken van de normatieve curves blijkt dat de groepen die het meest baat hebben het natuurlijk herstel heel dicht benaderen.

Het RIZIV heeft TiGenix inderdaad geen blanco cheque gegeven. De terugbetaling van het product gebeurt voor een subpopulatie van patiënten die acute laesies hebben en dus het meeste nut hebben van de behandeling in vergelijking met patiënten met een chronische aandoening. De goedkeuring werd bovendien gegeven onder artikel 81, wat inhoudt dat de goedkeuring gebeurt voor een periode van drie jaar, waarna het dossier opnieuw wordt geëvalueerd. Het RIZIV heeft dus de stap gezet maar heeft, begrijpelijkerwijze, een aantal controlemechanismen ingebouwd om de toekomstige terugbetalingsvoorwaarden te kunnen evalueren.

Het lid wil graag weten of alle orthopedisten dan wel enkel bepaalde subspecialiteiten het middel mogen gebruiken.

De heer Dalemans verduidelijkt dat er twee restricties bestaan. Ten eerste moet de arts een zekere orthopedische specialisatie hebben. Ten tweede vereist de techniek toch enige vaardigheid en training, waardoor zowel het RIZIV als de Europese autoriteiten eisen dat de chirurgen een specifieke training volgen en referentiecentra gebruikt worden. Dit garandeert het juiste gebruik van het product.

Een lid heeft een vraag inzake diabetes. De heer De Leeuw heeft in zijn uiteenzetting de kosten van een diabetesbehandeling gekaderd. Kan hij enkele elementen geven betreffende de besparingen die op termijn zouden kunnen voortvloeien uit het product dat hij voorstelt ? Het is evident dat één van belangrijke invalshoeken van de werkgroep precies dergelijke

rendre de telles économies possibles, tout en privilégiant la santé du patient.

M. De Leeuw est d'avis que des économies concrètes sont réalisables. En Europe, le coût actuel par patient et par an pour un patient atteint d'une forme grave de type I oscille entre 100 000 euros et 500 000 euros. En effet, les reins de ces patients fonctionnent moins bien, voire plus du tout, leur système cardio-vasculaire présente également des dysfonctionnements, ils attrapent des ulcères aux pieds difficiles à guérir (« *diabetic ulcer* »), leur rétine dégénère lentement et enfin, ils peuvent tomber régulièrement dans le coma. Les patients atteints de la forme grave du diabète de type I représentent environ 2 % de l'ensemble de la population de type I et peuvent être hospitalisés deux à huit fois par an. Le coût de la dialyse rénale est de l'ordre de 50 000 euros par an. Le cumul de tous ces facteurs explique le coût annuel total pour un patient atteint d'une forme grave du diabète de type I.

Actuellement, une transplantation de cellules bêta d'un donneur vers un patient en Belgique est remboursée à concurrence de 65 000 euros. Ceci couvre les frais liés à la collecte des matériaux et la transplantation. Ce traitement permet au patient de fonctionner normalement pendant une période de un à cinq ans.

D'après la conception et les calculs de M. De Leeuw, le coût pour la société est évalué à environ 60 000 euros. Cette somme couvre un traitement de six mois à un an et représente une économie annuelle moyenne de 40 000 euros à 200 000 euros.

Bien entendu, ces chiffres donnent seulement une idée de l'aspect purement financier. Un tout autre élément à prendre en considération chez le patient qui souffre d'une forme aggravée du diabète de type I est que moins d'un tiers de ces patients travaillent parce qu'ils ont peur de tomber dans le coma et se sentent généralement en grande insécurité. Le but final des produits développés par Beta Cell est de transformer les cas graves en cas modérés, afin d'éviter que les patients se retrouvent dans un état grave. Ils cherchent donc à guérir les cas graves, mais au final, ils espèrent prévenir l'apparition des formes les plus graves. C'est en suivant cette voie que des économies pourront être réalisées.

Une autre membre interroge Mme Hubert. Cette dernière a suggéré que la loi du 19 décembre 2008 pourrait être adaptée afin de placer les thérapies allogéniques au même niveau que les thérapies autologues. Pourrait-elle faire le point sur la situation juridique actuelle, sur ses limites? Y a-t-il des limites dans le domaine de la bioéthique ou s'agit-il d'une transposition et donc d'un acte législatif simple?

lijke mogelijke besparing is, naast het belang van de gezondheid van de patiënt.

Volgens de heer De Leeuw zijn er concrete besparingen te realiseren. De huidige kost per patiënt per jaar voor een ernstige type-I-patiënt bedraagt in Europa tussen 100 000 euro en 500 000 euro. Patiënten hun nieren functioneren immers minder goed of helemaal niet, hun bloedvatenstelsel functioneert eveneens slecht, zij krijgen moeilijk te genezen zweren op de voeten (« *diabetic ulcer* »), de retina sterft langzaam af en ten slotte kunnen deze patiënten regelmatig in een coma terechtkomen. Patiënten met ernstige type I vertegenwoordigen ongeveer 2 % van de hele type-I-populatie en kunnen twee à acht keer per jaar in een ziekenhuis terechtkomen. De kost van nierdialyse bedraagt ongeveer 50 000 euro per jaar. Al deze factoren samen verklaren de totale jaarlijkse kost van een ernstige type-I-patiënt.

Op dit ogenblik wordt een transplantatie van beta-cellen van een donor naar een patiënt in België vergoed op een niveau van 65 000 euro. Dit dekt de kosten van het verzamelen van het materiaal en het transplanteren. Daarmee kan je één tot vijf jaar verder.

Het concept en de berekeningen van de heer De Leeuw schatten de kost voor de samenleving op ongeveer 60 000 euro. Dit dekt een behandeling van zes maanden tot één jaar en vertegenwoordigt een gemiddelde jaarlijkse besparing van 40 000 euro tot 200 000 euro.

Deze cijfers geven natuurlijk enkel een idee van het puur financiële aspect. Een heel ander gegeven is dat minder dan één derde van de ernstige type-I-patiënten werkt omdat ze bang zijn in een coma te geraken en in het algemeen zeer onzeker zijn geworden. De uiteindelijke bedoeling van de producten van Beta Cell is te komen tot matige gevallen, waarbij je voorkomt dat patiënten in de ernstige toestand terechtkomen. Ze zoeken dus herstel van ernstige gevallen, maar uiteindelijk hopen ze ernstige gevallen te voorkomen. Daarin kunnen besparingen gerealiseerd worden.

Een ander lid heeft een vraag voor mevrouw Hubert. Zij heeft gesuggereerd dat de wet van 19 december 2008 zou kunnen worden aangepast, om de allogene therapieën op hetzelfde niveau te plaatsen als de autologe therapieën. Kan ze zeggen wat de huidige juridische situatie is, wat de limieten zijn? Zijn er limieten op het gebied van bio-ethica of gaat het over een transpositie en dus een eenvoudige wetgevende daad?

Mme Hubert répond qu'une modification de la loi serait nécessaire. Elle n'a pas suivi de près l'élaboration de la loi de décembre 2008 mais elle a compris que le législateur a introduit la distinction entre les thérapies allogéniques et les thérapies autologues afin de maintenir la solidarité entre donneur et receveur, d'une part, et de protéger l'anonymat du donneur et d'empêcher que des entreprises puissent stocker des tissus humains dans un but purement commercial, d'autre part.

D'après Mme Hubert, il est parfaitement possible de répondre à l'objection soulevée par le législateur en modifiant la situation et en mettant les deux thérapies sur le même pied. Il suffit de veiller à ce que le prélèvement soit toujours réalisé par un médecin-responsable du prélèvement, ce qui constituerait une garantie pour l'anonymat du donneur. Ce médecin pourrait uniquement mettre le matériel humain à la disposition d'entreprises agréées pour la mise au point de thérapies avancées.

Mme Hubert estime qu'une telle adaptation de la loi tiendrait dûment compte des préoccupations en matière d'anonymat et de protection du donneur et qu'elle préviendrait également les dérives commerciales, ce qui facilite en même temps la recherche en matière de thérapies avancées.

Un membre demande s'il existe des contacts à ce sujet avec l'administration ou le cabinet de la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique.

Mme Hubert confirme qu'il y a eu un contact avec le service juridique de l'Agence fédérale des médicaments dans le courant du mois de septembre. Le cabinet de la ministre a lui aussi déjà été contacté. On maintient ces contacts dans l'espoir de poursuivre la discussion. Un processus de consultation est également en cours entre le secteur, la ministre, pharma.be et Essenscia. Le problème en question est aussi abordé dans le cadre de cette concertation. Différents canaux sont donc utilisés.

Le membre demande si l'intervenante dispose d'une note relative au problème en question et si elle peut la mettre à la disposition du groupe de travail.

Mme Hubert promet de transmettre cette note.

Le sénateur a encore une question concernant le rôle de précurseur joué par la Belgique dans le domaine des thérapies innovantes. Il en a été question à plusieurs reprises. M. du Bus suppose qu'il s'agit d'un rôle de précurseur au niveau européen. Notre position de leader est-elle mise en péril en ce moment? D'autres pays essaient-ils de combler leur retard? En résumé, comment évoluent les choses dans d'autres pays dans le domaine des thérapies innovantes et des filiales?

Mevrouw Hubert antwoordt dat een amendering van de wet nodig zou zijn. Ze heeft de totstandkoming van de wet van december 2008 niet van nabij gevolgd, maar heeft begrepen dat de wetgever het onderscheid tussen allogene en autologe therapieën heeft ingevoerd om, enerzijds, de solidariteit tussen donor en ontvanger te behouden en, anderzijds, de anonimiteit van de donor te beschermen en te vermijden dat ondernemingen menselijke weefsels zouden kunnen opslaan met een louter commercieel doel.

Volgens mevrouw Hubert is het perfect mogelijk aan dit bezwaar van de wetgever tegemoet te komen door de situatie te wijzigen en beide therapieën op eenzelfde niveau te brengen. Er zou ervoor gezorgd worden dat de afname steeds gebeurt via een arts-verantwoordelijk voor afname, wat een garantie vormt voor de anonimiteit van het donorschap. Hij kan het menselijke materiaal dan enkel ter beschikking stellen van bedrijven die geaggregeerd zijn om geavanceerde therapieën te ontwikkelen.

Een dergelijke aanpassing van de wet houdt volgens mevrouw Hubert terdege rekening met de bekommernissen inzake de anonimiteit en bescherming van de donor en voorkomt ook commerciële uitschuivers. Tegelijk vergemakkelijkt dit onderzoek naar geavanceerde therapieën.

Een lid vraagt of er hierover contacten bestaan met de administratie of het kabinet van de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid.

Mevrouw Hubert bevestigt dat er een contact is geweest met de juridische dienst van het Agentschap voor geneesmiddelen in de loop van de maand september. Er werd ook al contact genomen met het kabinet van de minister. Dit wordt voortgezet in de hoop deze discussie verder te voeren. Er is eveneens een consultatieproces tussen de sector, de minister, pharma.be en Essenscia. Ook op dit overleg komt dit probleem aan bod. Er worden dus verschillende kanalen gebruikt.

Het lid vraagt of zij over een nota beschikt inzake dit probleem en of zij deze ter beschikking kan stellen van de werkgroep.

Mevrouw Hubert zal deze nota overmaken.

De senator heeft nog een vraag over de leidinggevende positie van België op het gebied van innoverende therapieën. Dit kwam verschillende keren ter sprake. Spreker veronderstelt dat dit een leidinggevende rol op Europees gebied is? Loopt deze positie momenteel gevaar? Zijn er andere landen aan een inhaalbeweging bezig? Kortom, hoe evolueert het landschap van de innoverende therapieën en van de zusterondernemingen in andere landen?

Mme Hubert souligne que, traditionnellement, la Belgique joue un rôle de précurseur en ce qui concerne les entreprises pharmaceutiques. Elle songe à cet égard à Janssen, UCB, etc. La tradition de R&D dans le domaine pharmaceutique ne date pas d'hier et témoigne d'un certain leadership eu égard au nombre d'habitants de notre pays, au niveau non seulement européen, mais aussi mondial.

Cette position est mise en péril par différents facteurs. La Belgique est ainsi un pays où le recrutement dans le cadre d'études cliniques est très fructueux. Proportionnellement, le nombre de patients qui participent à ce type d'études dans notre pays est de loin supérieur par rapport à d'autres pays. Cependant, l'on constate à présent une délocalisation des études cliniques vers l'ancien bloc de l'Est, ainsi que vers l'Asie et l'Amérique latine. De toute évidence, la concurrence est rude. Si la Belgique entend conserver un ancrage et une expertise, il convient d'agir de manière proactive.

En matière de vaccins également, la Belgique est clairement en position de force avec GSK qui est implanté sur notre territoire. Nous connaissons donc une tradition d'expertise et d'excellence dans le domaine pharmaceutique et aussi, tout doucement, dans le domaine des thérapies avancées. Des mesures proactives seront toutefois nécessaires afin de consolider cette évolution.

V. Réunion du 27 novembre 2012

1. EXPOSÉ DE MME CATHY PLASMAN, INGÉNIEUR, SECRÉTAIRE GÉNÉRALE DE L'ASSOCIATION BELGE POUR L'INDUSTRIE DE LA BIOTECHNOLOGIE

Mme Plasman est depuis peu secrétaire générale de l'Association belge pour l'industrie de la biotechnologie (Bio.be), qui fait partie d'Essenscia, la fédération de la chimie, étendue depuis quelques années aux sciences de la vie. Cela englobe les biotechnologies et la biochimie. Bio.be regroupe les entreprises de biotechnologie.

Bio.be est une fédération purement sectorielle. Elle stimule, promeut et défend les innovations et l'entrepreneuriat dans le domaine des biotechnologies en tant que potentiel d'élargissement des connaissances scientifiques et de base, qui constituent elles-mêmes des facteurs essentiels de la croissance économique et la base d'une meilleure politique d'emploi. La fédération est active sur différents plans, mais joue surtout un rôle de régulation.

La biotechnologie est encadrée par la définition qu'en donne l'OCDE, à savoir « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à [leurs] composantes, produits et

Mevrouw Hubert benadrukt dat België traditioneel een leidinggevende rol bekleedt inzake farmaceutische bedrijven. Zij denkt daarbij aan Janssen, UCB en andere. De traditie van R&D op farmaceutisch gebied bestaat al lange tijd en getuigt van een zekere leidinggevende positie in verhouding tot het aantal inwoners van ons land, niet enkel Europees maar eveneens globaal.

Deze positie wordt door verschillende factoren in gevaar gebracht. Zo is België traditioneel een zeer vruchtbaar land voor de rekrutering voor klinische studies. Het aantal patiënten die in ons land aan klinische studies deelnemen ligt verhoudingsgewijs beduidend hoger dan in andere landen. Er wordt nu echter een delokalisatie van klinische studies vastgesteld naar landen in het vroegere Oostblok, alsook naar Azië en Latijns-Amerika. Er is dus zeker sterke concurrentie. Indien België verankering en expertise wil behouden moet er pro-actief gehandeld worden.

Ook inzake vaccins is België duidelijk leidend met GSK, dat in België ingeplant is. De traditie van expertise en uitmuntendheid op farmaceutisch gebied bestaat dus wel degelijk. Dit wordt nu stilaan ook gerealiseerd voor de geavanceerde therapieën. Om dit te kunnen consolideren zal echter pro-actieve actie nodig zijn.

V. Vergadering van 27 november 2012

1. UITEENZETTING DOOR IR. CATHY PLASMAN, SECRETARY GENERAL BELGIAN BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANISATION

Mevrouw Plasman is vrij recent gestart als secretaris-generaal van Bio.Be. Bio.be valt onder de chemiefederatie Essenscia Chemie die enkele jaren geleden uitgebreid werd met « life sciences ». Dit omvat biotechnologie en biochemie. Bio.be groepeerde de bedrijven van de biotechnologie.

De federatie Bio.be is een zuivere sectorfederatie en stimuleert, promoot en verdedigt biotechnologische innovatie en ondernemingsschap als een potentieel voor uitbreiding van wetenschap en basiskennis, essentiële factoren voor economische groei en de basis van een betere tewerkstelling. De federatie is actief op verschillende vlakken, maar vooral regulatorisch.

Als kader van de biotechnologie wordt de OESO-definitie gebruikt: biotechnologie is « de toepassing van wetenschap en technologie op levende organismen en delen, producten en modellen daarvan, waarbij

modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services » (1).

La biotechnologie se subdivise en trois catégories. La biotechnologie rouge a trait à tout ce qui touche au diagnostic, à la thérapie, à la prévention et à la guérison de maladies affectant l'homme ou l'animal. La technologie blanche (« *industrial biotech* ») porte sur le domaine des matériaux et de la production d'énergie, du nettoyage enzymatique et bactérien et de la chimie verte. Il s'agit en l'espèce des biocarburants et surtout de la production de bioplastique de deuxième et de troisième génération à partir de déchets de la biomasse, par exemple. La biotechnologie verte englobe l'agriculture et la sylviculture, l'optimisation génétique des plantes par des techniques modernes telles que l'insertion, la délétion ou la multiplication génétiques.

Bio.be compte trois groupes de travail, actifs chacun dans l'une des trois catégories de biotechnologies: un groupe de travail rouge, un groupe de travail vert et un groupe de travail blanc. Les thérapies innovantes relèvent du groupe de travail rouge.

Bio.be vise surtout à faire entendre la voix des industries belges de biotechnologie au niveau fédéral. La réduction du précompte professionnel des chercheurs constitue une réalisation importante au niveau fédéral. La détaxation de brevets d'origine belge, qui représente *in fine* une imposition de 6,8 %, est un incitant important octroyé par l'autorité fédérale, d'autant plus que la Belgique se situe, en la matière, dans le peloton de tête mondial.

Bio.be organise des concertations avec différents acteurs, parmi lesquels des parties prenantes comme des organisations de patients.

Au niveau européen, Bio.be a également contribué activement à la création d'un cadre favorable en matière de finances, d'accises et d'exonérations permettant aux États membres d'octroyer des dérogations à des PME et en particulier à de jeunes entreprises innovantes. Les entreprises concernées peuvent, à certaines conditions, bénéficier d'interventions financières supplémentaires.

En tant que membre d'EuropaBio, Bio.be représente également les entreprises au niveau européen. EuropaBio est une fédération sectorielle européenne qui est, elle aussi, active dans les trois groupes (rouge, vert et blanc). Les relations avec l'étranger relèvent de la

levende of niet-levende materialen worden gewijzigd ter verkrijging van kennis, goederen en diensten » (1).

Biotechnologie omvat drie onderdelen. De rode biotechnologie begeeft zich op het gebied van diagnose, therapie, preventie en genezing van aandoeningen van mens en dier. De witte technologie (« *industrial biotech* ») bevindt zich op het terrein van de materialen en energieproductie, enzymatische en bacteriële schoonmaak en groene chemie. Het gaat dan over de bio-brandstoffen en voornamelijk de tweede en derde generatie productie van bijvoorbeeld bio-plastiek uit afval biomassa. De groene biotechnologie groepeerde de land- en bosbouw, de genetische optimalisatie van planten met moderne technieken zoals genetische insertie, verwijdering of vermenigvuldiging.

Bio.be heeft drie actieve werkgroepen, die gelinkt zijn aan de drie onderdelen van biotechnologie: een rode werkgroep, een groene werkgroep en een witte werkgroep. De innovatieve therapieën situeren zich binnen de rode werkgroep.

Bio.be tracht de Belgische biotech-industrieën vooral een stem te geven op federaal niveau. Een belangrijke realisatie op federaal niveau is de korting op de bedrijfsvoorheffing voor onderzoekers. De detaxatie van patenten van Belgische origine, die neerkomt op een belasting van 6,8 %, is een grote incentive van de federale overheid, zeker gelet op het feit dat België zich hier in de wereldtop bevindt.

Bio overlegt met verschillende actoren waaronder ook stakeholders zoals patiëntenorganisaties.

Bio.be heeft op Europees niveau ook sterk meegewerkt aan een gunstig kader van financiën, accijnzen en vrijstellingen, dat mogelijkheden biedt aan lidstaten om uitzonderingen te geven aan KMO's en specifiek aan jonge, innovatieve firma's. Zij kunnen onder bepaalde voorwaarden extra financiële tegemoetkomingen krijgen.

Ze vertegenwoordigt ook de bedrijven op Europees niveau als lid van EuropaBio. Dit is een Europese sectorfederatie die zich eveneens ontfenmt over de drie groepen (rood, groen, wit). De relaties met het buitenland vallen onder de gewestelijke entiteiten.

(1) Les définitions originales de l'OCDE sont formulées en anglais et en français. La définition française peut être consultée sous <http://www.oecd.org/fr/sti/politiquessurlabiotechnologie/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>.

(1) De originele definitie van de OESO kan worden gevonden op volgende link: <http://www.oecd.org/sti/biotechnologypolicies/statisticaldefinitionofbiotechnology.htm>. Voor de Nederlandse vertaling zie: Mededeling van de Commissie aan de Raad, het Europees Parlement, het Europees Economisch en Sociaal Comité en het Comité van de Regio's over de tussentijdse evaluatie van de strategie inzake biowetenschappen en biotechnologie SEC(2007) 441.

compétence des entités régionales. La politique européenne est suivie par le biais de l'appartenance à EuropaBio, ainsi que par l'intermédiaire du gouvernement fédéral, qui a également la possibilité de faire valoir son point de vue par la voie diplomatique.

Actuellement, la bio-industrie en Belgique compte au total plus de deux cents entreprises biotechnologiques et grandes entreprises biopharmaceutiques. Ces dernières années, leur nombre, particulièrement celui des spin-offs, a fortement augmenté. Le secteur est très important tant en Flandre qu'en Wallonie et à Bruxelles. Notre pays compte le plus grand nombre de médicaments en développement par habitant au monde. Les chiffres européens témoignent, eux aussi, de l'importance du secteur: bien que la Belgique ne représente que 2 % de la population des Vingt-Sept, les dépenses consenties en Belgique par l'industrie pharmaceutique en matière de recherche et développement représentent 8 % du total de ces dépenses au sein de l'Union.

Les chiffres de la balance commerciale belge indiquent en outre que ce secteur n'a pas subi de conséquences négatives de la crise. Il représente donc une valeur sûre, certainement en termes d'emploi. L'intervenante cite quelques exemples d'investissements qui ont été effectués ces dernières années par de grandes entreprises et par des spin-offs. GSK Biologicals a investi 350 millions d'euros dans de nouvelles infrastructures, Baxter a renforcé ses activités à Lessines à hauteur de 27 millions d'euros et Genzyme a investi 46 millions en infrastructure sur son site de Geel.

Bio.be représente un ensemble de grandes et de petites entreprises, ayant chacune leurs propres besoins en matière de thérapies innovantes. En ce qui concerne les MTI (médicaments de thérapies innovantes) par exemple, Mme Plasman renvoie à un colloque qui a eu lieu le 6 novembre dernier, au cours duquel un certain nombre d'entreprises ont passé en revue les points posant encore problème au regard de la législation actuelle. L'intervenante souligne qu'un projet de «loi santé» sera prochainement déposé au Parlement fédéral. Ce projet contient un volet relatif aux cellules et aux tissus. Il n'a toutefois pas encore fait l'objet d'un examen approfondi et il a été convenu que l'on y reviendrait. L'intervenante estime que les résultats des discussions menées au sein de ce groupe de travail sont susceptibles de constituer des informations importantes pour le gouvernement fédéral.

La loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique (1) règle les modalités d'une procédure applicable aux MTI à usage autologue. Compte tenu de la plus grande expérience qui a pu être

Via het lidmaatschap van EuropaBio wordt het Europees beleid gevolgd. Dit gebeurt ook via de federale regering, die via de diplomatische weg ook zijn stem kan laten horen.

De biotech in België omvat vandaag in totaal meer dan 200 biotech- en grote biopharma-bedrijven. De laatste jaren was er een sterke stijging, vooral van spin-offs. De sector is zowel in Vlaanderen, Wallonië en Brussel zeer belangrijk. Ons land kent per hoofd wereldwijd het grootste aantal geneesmiddelen in ontwikkeling. Het belang van de sector blijkt ook uit Europese cijfers: Alhoewel België slechts 2 % van de EU-27 populatie telt, vertegenwoordigen de in België gedane R&D uitgaven van de farmaceutische industrie 8 % van dergelijke totale uitgaven in de EU-27.

Uit de cijfers van de Belgische handelsbalans blijkt bovendien dat deze sector geen nadelige gevolgen heeft ondervonden van de crisis. Dit zorgt dus, zeker voor de tewerkstelling, voor een vaste waarde. Spreekster geeft enkele voorbeelden van investeringen die de laatste jaren werden gedaan door grote bedrijven en door *spin-offs*. GSK Biologicals investeerde 350 miljoen euro in nieuwe faciliteiten, Baxter breidde uit in Lessines voor een bedrag van 27 miljoen euro en Genzyme breidde zijn faciliteiten in Geel uit voor een bedrag van 46 miljoen euro.

Bio.be vertegenwoordigt een mix van grote en kleine bedrijven, die elk hun noden hebben betreffende innoverende therapieën. Voor ATMP's bijvoorbeeld verwijst mevrouw Plasman naar een colloquium dat plaatsvond op 6 november 2012, en waar een aantal bedrijven een overzicht gaven van de punten waar zich nog een aantal problemen stellen met de huidige wetgeving. Spreekster wijst er op dat de Gezondheidswet binnenkort wordt ingediend in het federale parlement. Dat ontwerp bevat een gedeelte over cellen en weefsels. Het werd echter nog niet grondig besproken en er is afgesproken dat er op zal worden teruggekomen. Zij meent dat de resultaten van de besprekingen in deze werkgroep belangrijke informatie kan vormen voor de federale regering.

De wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek (1) regelt een procedure voor autologe ATMP's. De afgelopen jaren werd meer ervaring opgedaan, vandaar de vraag om

(1) *Moniteur belge*, 30 décembre 2008, p. 68774.

(1) *Belgisch Staatsblad*, 30 december 2008, blz. 68774.

acquise ces dernières années, l'on demande que le système des MTI à usage autologue soit étendu aux MTI à usage allogénique, conformément à ce que prévoit la législation européenne. La Belgique a pris le parti de rendre le système un peu plus complexe, mais cela crée un certain nombre de limitations dans la pratique. Ainsi, un produit MTI commercial tombe sous la législation relative aux médicaments et est considéré comme un médicament. La question se pose dès lors de savoir si l'on peut mettre le savoir-faire commercial à la disposition d'un hôpital, surtout si celui-ci venait à se lancer également dans la production d'une lignée cellulaire proche. C'est pourquoi le secteur demande que la réglementation soit étendue aux MTI à usage allogénique. Il garantit que le prélèvement de cellules et de tissus doit être effectué dans un hôpital et satisfaire à une réglementation stricte, y compris en ce qui concerne le traçage du produit. Le but n'est certainement pas d'évoluer vers une activité commerciale qui échappe à tout contrôle.

Mme Plasman a également une remarque à formuler en ce qui concerne les biobanques. Aux termes de l'article 22 de la loi du 19 décembre 2008, un arrêté royal doit être pris. À présent, le gouvernement fédéral serait partisan d'arrêter en partie la réglementation dans un arrêté royal et, pour le reste, d'adapter la loi. Toutefois, les dispositions relatives à l'importation et à l'exportation ne seraient pas formulées de manière suffisamment claire. En pratique, les importations et les exportations pour les biobanques ne posent pas de problème, mais la loi doit être claire. Bio.be plaide pour que les précisions requises soient apportées dans la loi elle-même et dans l'arrêté royal plutôt que dans des circulaires.

La discussion sur l'exemption hospitalière est plutôt menée au niveau européen. Bio.be y participe également. Il importe cependant qu'il existe, en Belgique également, des directives claires en ce qui concerne l'exemption hospitalière.

Il est bien évidemment important de disposer d'une législation claire. Les situations légales floues engendrent par exemple des difficultés pour la levée de capitaux dans les secteurs concernés, qui sont très intensifs en capital.

Mme Plasman constate que l'une ou l'autre chose se met actuellement en place au niveau fédéral. C'est ainsi que la plate-forme R&D Biopharma a été lancée. Il s'agit de la mise en œuvre d'un accord conclu dans le cadre du plan de relance adopté en juillet par le gouvernement fédéral. C'est dans ce contexte qu'a été décidée la création d'un cinquième groupe de travail qui s'attellera spécifiquement aux cellules et aux tissus. Ce groupe de travail établira certainement une collaboration avec le gouvernement fédéral ainsi qu'avec les instances et les entreprises concernées.

het systeem van autologe ATMP's uit te breiden naar allogene ATMP's, in lijn met de Europese wetgeving. België koos ervoor het systeem hier wat complexer te maken, maar dit zorgt in de praktijk voor een aantal beperkingen. Zo valt een commercieel ATMP-product onder de geneesmiddelenwetgeving en wordt het product beschouwd als een geneesmiddel. De vraag rijst in dat geval of je de commerciële knowhow wel ter beschikking kan stellen van een ziekenhuis, zeker als een ziekenhuis ook productie zou starten over een bepaalde cellijn die ergens verwant is. Vandaar de vraag van de sector om de regeling uit te breiden tot allogene ATMP's. De sector garandeert dat het wegnemen van cellen en weefsels in een ziekenhuis moet gebeuren en aan een strenge regelgeving moet voldoen, ook inzake tracering van het product. Het is zeker niet de bedoeling een commerciële handel na te streven die niet gecontroleerd wordt.

Ook inzake bio-banken formuleert mevrouw Plasman een opmerking. Artikel 22 van de wet van 19 december 2008 stelt dat er een koninklijk besluit moet komen. De federale regering zou er nu voor kiezen een deel van de regeling op te nemen in een koninklijk besluit, maar voor een ander gedeelte wordt gekozen om de wet aan te passen. De regeling import-export zou echter niet voldoende duidelijk geformuleerd worden. In de praktijk stelt import-export voor bio-banken geen probleem, maar de wet moet duidelijk zijn. Bio.be pleit voor duidelijkheid in de wet zelf en in het koninklijk besluit in plaats van verduidelijkingen via omzendbrieven.

De discussie over de ziekenhuisuitzondering (« *hospital exemption* ») wordt meer op Europees niveau gevoerd. Ook daar is Bio.be bij betrokken. Het is echter belangrijk dat er ook in België duidelijke richtlijnen zijn voor de ziekenhuisuitzonderingen.

Een duidelijke wetgeving is uiteraard belangrijk. Onduidelijke wettelijke situaties creëren bijvoorbeeld moeilijkheden om kapitaal op te halen in deze zeer kapitaalintensieve sector.

Mevrouw Plasman stelt vast dat er op federaal niveau een en ander aan de gang is. Zo werd het R&D Biopharma platform gelanceerd, de uitvoering van een afspraak in het kader van het relanceplan in juli door de federale regering. Er werd daarbij beslist om een vijfde werkgroep op te richten, die specifiek over cellen en weefsels zal gaan. Daar zal zeker met de federale regering en de betrokken instanties en bedrijven samengewerkt worden.

Il existe également un groupe de haut niveau d'Essenscia collaborant avec l'autorité fédérale, qui s'intéresse plutôt à des thèmes horizontaux. La question y sera examinée de savoir si, comme le demandent principalement les PME de biotechnologie, un système de tax shelter pourrait être appliqué aux entreprises de biotechnologie à l'instar de ce qui se fait pour l'industrie du film. Une note reprenant des calculs détaillés est également élaborée en collaboration avec les gouvernements des entités fédérées. Il est important de stimuler les PME, qui peuvent progressivement devenir des employeurs importants.

Enfin, une concertation est de toute façon menée au niveau européen avec EuropaBio et la ministre Onkelinx en ce qui concerne la révision des tests cliniques.

2. EXPOSÉ DE MME FRANCE FANNES, MANAGING DIRECTOR, BIOWIN

Le pôle de compétitivité BioWin a été créé en juillet 2006 à l'initiative de M. le ministre Jean Claude Marcourt dans le cadre du Plan Marshall 1.0 pour fédérer l'ensemble des acteurs wallons de l'innovation et de la formation dans le domaine des biotechnologies de la santé en vue de contribuer au redéploiement économique de la Wallonie et d'accroître la compétitivité des acteurs industriels. Le redéploiement économique se traduit par de la création d'emploi, de nouvelles sociétés ou par la création de valeur ajoutée telle que le dépôt de brevet, le développement de partenariats scientifiques et l'attractivité des investisseurs étrangers.

L'écosystème du pôle BIOWIN est constitué des universités et de ses laboratoires académiques, des centres de recherches agréés, des centres de formation et des entreprises (grandes ou PME). Cet écosystème qui compte cinq cents membres (en ce inclut les unités de recherche) favorise l'émergence de nouveaux outils de diagnostic et thérapeutiques innovants. Le pôle est catalyseur de l'innovation.

Les activités journalières du pôle suivent quatre lignes directrices: l'émergence et l'accompagnement de projets innovants de recherche collaborative entre des partenaires industriels et académiques, la coordination d'une offre de formations intégrée, la mise sur pied d'infrastructures collectives (telle que les biobanques) et le support au développement international de ses membres.

La thématique thérapie cellulaire est un axe majeur de développement en Wallonie qui se décline selon les quatre lignes directrices.

Er bestaat ook een high-level groep van Essenscia met de federale overheid, die zich meer focust op horizontale items. Daar zal de vraag besproken worden of een tax-shelter systeem zoals voor de film van toepassing zou kunnen zijn voor de biotechbedrijven. Deze vraag emaneert vooral van de KMO-biotechbedrijven. Er wordt, ook in samenwerking met de deelregeringen, gewerkt aan een nota die gedetailleerde berekeningen bevat. Het is belangrijk KMO's te stimuleren die geleidelijk aan kunnen groeien tot belangrijke werkgevers.

Ten slotte is er sowieso overleg op het Europees niveau met EuropaBio en minister Onkelinx voor de herziening van de klinische tests.

2. UITEENZETTING DOOR MEVROUW FRANCE FANNES, MANAGING DIRECTOR, BIOWIN

De competitiviteitspool BioWin werd in juli 2006 opgericht op initiatief van minister Jean Claude Marcourt in het raam van het Marshallplan 1.0 om alle Waalse actoren inzake innovatie en opleiding op het gebied van gezondheidsbiotechnologie samen te brengen met het oog op het leveren van een bijdrage aan de economische opleving van Wallonië en om de concurrentiekracht van de industriële spelers op te voeren. De economische opleving blijkt uit het scheppen van banen, van nieuwe vennootschappen of uit het scheppen van toegevoegde waarde zoals het indienen van een patent, de ontwikkeling van wetenschappelijke partnerschappen en de aantrekkelijkheid voor buitenlandse investeerders.

Het ecosysteem van de BIOWIN-pool bestaat uit de universiteiten en hun academische laboratoria, de erkende onderzoekscentra, de opleidingscentra en de ondernemingen (grote of kmo's). Dat ecosysteem, dat vijfhonderd leden telt (inclusief de onderzoekseenheden) stimuleert het ontstaan van nieuwe diagnose-tools en innoverende therapieën. De pool is de katalysator van de innovatie.

De dagelijkse activiteiten van de pool verlopen langs vier hoofdlijnen: het tot stand brengen en begeleiden van innoverende onderzoeksprojecten in onderlinge samenwerking van de industriële en academische partners, de coördinatie van een geïntegreerd aanbod van opleidingen op maat, het opzetten van collectieve infrastructuur (zoals de biobanken) en de ondersteuning van de internationale ontwikkeling van zijn leden.

Het thema van de cellulaire therapie is een belangrijk aandachtspunt voor ontwikkeling in Wallonië, met een aanpak langs de vier hoofdlijnen.

La Wallonie offre une masse critique en termes d'acteur et d'excellence scientifique liée aux thérapeutiques innovantes.

La brochure « *Regenerative Medicine and the Value Chain* » éditée par le pôle a permis de cartographier de manière précise l'ensemble des acteurs académiques et industriels qui constitue une masse critique d'excellence scientifique dans le domaine de la médecine régénérative et celui de la thérapie cellulaire.

Plus de vingt unités de recherche comportant environ deux cent septante chercheurs ont été répertoriées au niveau académique.

Au niveau industriel, trois sociétés wallonnes (Cardio 3 BioSciences, Promethera et Bone Therapeutics) sont actuellement en phase d'études cliniques de produits de thérapie cellulaire qu'ils développent pour une utilisation autologue (produit développé à partir de cellules du patient à traiter) ou allogénique (produit développé à partir de cellules d'un donneur pour plusieurs dizaines, voire centaines de patients).

Ces études cliniques déboucheront à court-moyen terme sur des progrès thérapeutiques majeurs dans le domaine du traitement de maladies mortelles et/ou lourdement invalidantes (insuffisance cardiaque grave, diabète de type II, nécroses osseuses, maladies hépatiques) d'une part et, d'autre part, sur la création de valeur économique par le développement et la croissance, en Wallonie, des activités de production des entreprises actives dans ce domaine.

Une quatrième société (Masthercell) qui a vu le jour en novembre 2011, fournit également une offre de services destinée à la production clinique et industrielle pour tiers de produits de thérapie cellulaire.

Ces sociétés ont permis la création de quatre cent cinquante emplois directs ou indirects en Wallonie en moins de cinq ans.

Le développement des activités scientifiques et économiques est très fortement soutenu par le gouvernement Wallon. La Wallonie soutient les divers acteurs industriels dans leurs diverses phases de développement depuis la recherche jusqu'aux phases cliniques 1 et 2.

Wallonië biedt een belangrijke bijdrage als actor en inzake wetenschappelijke uitmuntendheid in verband met de innoverende therapieën.

De brochure « *Regenerative Medicine and the Value Chain* », welke de pool uitgeeft, heeft het mogelijk gemaakt alle academische en industriële spelers in kaart te brengen. Zij vormen een kritische massa inzake wetenschappelijke uitmuntendheid op het gebied van de regeneratieve geneeskunde en de cellulaire therapie.

Er werden meer dan twintig onderzoekseenheden met ongeveer tweehonderdzeventig vorsers op academisch niveau opgetekend.

Op industrieel niveau bevinden zich momenteel drie Waalse ondernemingen (Cardio 3 BioSciences, Promethera et Bone Therapeutics) in de fase van klinisch onderzoek naar producten van cellulaire therapie die ze ontwikkelen voor autoloog gebruik (product ontwikkeld uit cellen van de te behandelen patiënt) of voor allogene gebruik (product ontwikkeld uit cellen van een donor voor verscheidene tientallen, zelfs honderden patiënten).

Drie klinische onderzoeken zullen enerzijds op korte of middellange termijn tot belangrijke therapeutische vooruitgang leiden op het gebied van de behandeling van dodelijke ziekten en/of van ziekten die tot ernstige invaliditeit leiden (ernstige hartinsufficiëntie, diabetes van type II, botnecrose, leveraandoeningen) en anderzijds tot het scheppen van economische waarde door ontwikkeling en groei in Wallonië van de productieactiviteiten van de ondernemingen die op dat gebied actief zijn.

Een vierde onderneming (Masthercell), die in november 2011 het daglicht zag, biedt eveneens diensten aan voor de klinische en industriële productie voor derden van producten voor cellulaire therapie.

Dankzij die ondernemingen werden in minder dan vijf jaar in Wallonië vierhonderdvijftig directe of indirecte banen geschapen.

De Waalse regering ondersteunt de ontwikkeling van wetenschappelijke en economische activiteiten sterk. Wallonië ondersteunt de diverse industriële actoren in hun diverse ontwikkelingsfasen van het onderzoek tot de klinische fasen 1 en 2.

À ce jour, les acteurs industriels ont bénéficié de près de 45 millions d'euros d'aides sous forme de subsides pour des projets de recherche, d'avances récupérables ou encore d'aides à l'investissement.

Il est souhaitable que les actions de soutien soient maintenant valorisées non seulement au niveau industriel mais également au profit des destinataires des thérapies innovantes : les patients.

À ce titre il est important que le cadre législatif soit clair (donc sans ambiguïté), non complexe et non contraignant, que ce cadre législatif ne freine pas les activités de manufacturing notamment des sociétés actives dans la production de thérapies cellulaires allogéniques. Il existe en effet un risque de voir se délocaliser les activités de production vers des pays avoisinants où existe un cadre législatif plus souple.

Le texte du 19 décembre 2008, adapté de la directive européenne 2004/23/CE, devrait être adapté tout en respectant le cadre éthique lié au statut du patient et éviter ainsi les dérives commerciales.

À ce titre le pôle soutient l'initiative de la plateforme Co-Act (Belgian Companies active in cell therapy) regroupant les sociétés belges actives en thérapie cellulaire et interagit avec les autres acteurs tels que Bio.be, Pharma.be, FlandersBio.

Le pôle prône également des mesures fiscales ou incitants financiers permettant l'investissement dans des sociétés de biotechnologies innovantes à l'instar de la taxe Shelter qui promeut l'industrie cinématographique.

3. EXPOSÉ DE MME ANN DE BEUCKELAER, PhD, MANAGING DIRECTOR, FLANDERSBIO

FlandersBio est une organisation de réseautage lancée en 2004, surtout par les milieux industriels flamands. Actuellement, l'organisation compte deux cent cinquante membres. La mission de FlandersBio est de stimuler la communauté des sciences du vivant par la mise en place de réseaux, par une offre de services en direct et par une défense d'intérêts en collaboration avec des partenaires en Wallonie et au niveau fédéral. Son action doit contribuer à garantir une prospérité économique de longue durée à l'industrie des sciences du vivant dans notre région.

Les deux cent cinquante membres sont tous des entités juridiques. Il s'agit soit d'entreprises, soit d'instituts universitaires de recherche. À l'heure actuelle, on dénombre cent-deux entreprises spécialisées dans les sciences du vivant qui ont pour activité principale la recherche et le développement, la

Op heden hebben de industriële actoren bijna 45 miljoen euro steun genoten in de vorm van subsidies voor onderzoeksprojecten, terugvorderbare voorschotten of investeringshulp.

Het is wenselijk dat de ondersteuningsacties nu worden gevaloriseerd, niet alleen op industrieel niveau, maar ook voor de bestemmingen van de innoverende therapieën : de patiënten.

Het is daarbij belangrijk dat het wettelijk kader helder (dus ondubbelzinnig), niet complex en niet hinderlijk is, dat het wettelijk kader de manufacturing activiteiten van de ondernemingen die actief zijn in de productie van allogene cellulaire therapieën niet afremt. Het risico bestaat immers dat de productie-activiteiten gedelokaliseerd worden naar de buurlanden met een soepeler wettelijk kader.

De tekst van 19 december 2008, die aangepast is aan de Europese richtlijn 2004/23/EG, moet worden aangepast met inachtneming van het ethische kader van het statuut van de patiënt en moet aldus commerciële ontsporingen voorkomen.

In die context steunt de pool het initiatief van het Co-Act-platform (Belgian Companies active in cell therapy), dat de Belgische ondernemingen die actief zijn in de cellulaire therapie samenbrengt en samenwerkt met de andere spelers zoals Bio.be, Pharma.be, FlandersBio.

De pool is ook voorstander van fiscale maatregelen of financiële incentives voor investeringen in innoverende biotechnologie-ondernemingen naar het voorbeeld van de tax-shelter ter bevordering van de filmnijverheid.

3. UITEENZETTING DOOR MEVROUW ANN DE BEUCKELAER, PhD, MANAGING DIRECTOR, FLANDERSBIO

FlandersBio is een netwerkorganisatie die opgestart werd in 2004, vooral vanuit de industrie in Vlaanderen. Op dit ogenblik telt de organisatie tweehonderdvijftig leden. De missie van FlandersBio is het stimuleren van de « *life science* » gemeenschap door netwerken, het aanbieden van directe diensten en belangenbehartiging te doen samen met de partners in Wallonië en op federaal vlak. Dit moet bijdragen tot een langdurige economische welvaart van de life science industrie in onze regio.

De tweehonderdvijftig leden zijn allemaal juridische entiteiten. Ofwel zijn het bedrijven, ofwel academische onderzoeksinstellingen. Momenteel zijn er honderdentwee *pure life science* bedrijven die onderzoek en ontwikkeling, productie en distributie van geneesmiddelen, of genetisch gewijzigde gewas-

production et la distribution de médicaments, de végétaux génétiquement modifiés ou de processus biotechnologiques industriels.

Parmi les membres, on compte dix-sept instituts universitaires de recherche, dont le *Vlaams Instituut voor Biotechnologie*, créé en 1996 par l'autorité flamande. L'on recense également treize fournisseurs de capital à risque. Le secteur des biotechnologies nécessite en effet d'importants capitaux et les petites entreprises dépendent souvent de sources de financement externes. Les apports financiers passent souvent par des fonds de capital à risque présents en nombre dans la région et membres du réseau FlandersBio. En outre, FlandersBio compte cent quatorze entreprises «*service and supply*» parmi ses membres. Il s'agit de fournisseurs de services et produits importants pour la recherche et le développement.

L'innovation joue un rôle capital dans toutes les activités de FlandersBio. Le secteur des sciences du vivant recourt à trois couleurs différentes : rouge pour les soins de santé, vert pour l'agrobiotechnologie et blanc pour les processus industriels. FlandersBio est active sur tous ces plans. Mme De Beuckelaer se réjouit particulièrement que non seulement des petites entreprises mais aussi des multinationales soient établies dans la région et qu'elles y développent et commercialisent des produits.

Elle cite pour exemple l'entreprise Thrombogenics, une spinoff de la KULeuven, que la FDA (*Food and Drug administration*) américaine a autorisée, en octobre de cette année, à commercialiser le produit Jetrea. Celui-ci devrait être lancé à partir de janvier. Il s'agit d'un bel exemple de success story à la belge : une spinoff crée un nouveau produit et parvient de surcroît à le commercialiser elle-même. FlandersBio s'est fixé comme objectif de rendre possibles d'autres success stories du même type.

Elle évoque également la présence, dans notre région, de grandes multinationales telles que Bayer et BASF. Ces entreprises font énormément de recherches dans le domaine des plantes génétiquement modifiées. Chacun sait que dans ce domaine, la législation européenne pose divers problèmes. Cependant, notre région est très performante en recherche et développement, ce qu'ont bien compris les multinationales qui investissent chez nous dans de nouveaux centres de recherche.

Une analyse de la capitalisation boursière de l'industrie biotechnologique rouge (soins de santé) montre qu'à l'échelle mondiale, elle pèse environ 330 milliards d'euros. Une grande partie de ces entreprises — grosso modo 75 % — sont établies aux États-Unis. Environ 10 % de l'enveloppe globale, soit près de 33 milliards d'euros, est absorbée par des

sen of industriële biotechnologieprocessen als belangrijkste activiteit hebben.

Bij de leden zijn er zeventien academische onderzoeksinstituten, waarbij ook het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, dat geïnitieerd werd door de Vlaamse overheid in 1996. Er zijn dertien durfkapitaalverstrekkers. De biotechnologiesector is immers heel kapitaalintensief en vaak zijn de kleine bedrijven aangewezen op externe financiering. Dit gebeurt veelal door durfkapitaalfondsen, die talrijk aanwezig zijn in de regio en lid zijn van het netwerk van FlandersBio. Bovendien zijn er honderdveertien «*service and supply*» bedrijven lid van FlandersBio. Dit zijn bedrijven die diensten of producten aanleveren die voor onderzoek en ontwikkeling in de sector belangrijk zijn.

Innovatie speelt de hoofdrol in alle activiteiten van FlandersBio. Binnen de lifescience-sector wordt gewerkt met drie verschillende kleuren : rood voor gezondheidszorg, groen voor agrobiotechnologie en wit voor industriële processen. FlandersBio is actief op al deze vlakken. Mevrouw De Beuckelaer is bijzonder verheugd dat zowel kleine als multinationale bedrijven die in de regio gevestigd zijn producten ontwikkelen en op de markt brengen.

Als voorbeeld verwijst ze naar het bedrijf Thrombogenics, een spinoff van de KULeuven, dat in oktober van dit jaar toelating kreeg van de FDA (*Food and Drug administration*) in de Verenigde Staten om het product Jetrea op de markt te brengen. Dit zou gelanceerd worden vanaf januari. Het is een mooi voorbeeld van een Belgisch succesverhaal, waar vanuit een *spin off*-bedrijf een nieuw product ontstaat en waar het spinoff-bedrijf er bovendien toe in staat is om dat product zelf op de markt te brengen. FlandersBio ziet het als zijn doelstelling om meer dergelijke succesverhalen mogelijk te maken.

Een tweede voorbeeld is de aanwezigheid van grote multinationals in onze regio, onder andere Bayer en BASF. Deze bedrijven doen enorm veel onderzoek op het vlak van genetisch gewijzigde gewassen. Op dit gebied bestaan, dat is bekend, enkele problemen inzake wetgeving in Europa. Onze regio is echter zeer sterk in onderzoek en ontwikkeling en dit werd als dusdanig geïdentificeerd door multinationals die investeren in nieuwe onderzoekscentra in onze regio.

Een analyse van de marktkapitalisatie van de rode biotechindustrie (gezondheidszorg) toont aan dat de totale wereldwijde marktkapitalisatie van alle bedrijven ongeveer 330 miljard euro bedraagt. Een groot deel daarvan, ruwweg 75 %, is gevestigd in de Verenigde Staten. Ongeveer 10 % van het globale bedrag, goed voor een 33 miljard euro, wordt

entreprises européennes. En dépit de sa petite taille, la Belgique absorbe un tiers de la capitalisation boursière européenne des entreprises de biotechnologie, pour la plupart des PME. Il est clair que notre pays a une sérieuse longueur d'avance en ce qui concerne la qualité des entreprises qui investissent chez nous.

Le nombre d'entreprises actives dans les sciences du vivant créées depuis 1990 montre que notre région a connu une forte croissance. En 1990, il n'existait que deux entreprises de ce type. Aujourd'hui, on dénombre cent vingt-quatre entreprises spécialisées dans les biotechnologies ou les sciences du vivant, qui effectuent principalement de la recherche, du développement ou de la production dans le domaine des sciences du vivant.

Les entreprises de biotechnologie flamandes, tant des PME que des grandes entreprises pharmaceutiques, comptabilisent aujourd'hui un total de cent-trente produits en cours de développement dans le domaine des thérapies innovantes. Il s'agit d'un chiffre extrêmement élevé qui témoigne de la force innovatrice de la région flamande. Cinquante-six produits font déjà l'objet d'études cliniques, six attendent l'approbation de la FDA américaine et douze sont déjà commercialisés.

Mme De Beuckelaer analyse ensuite les types d'indications ou les fourchettes thérapeutiques pour lesquels ces produits sont en développement. Elle met très clairement en évidence de solides compétences dans les domaines de l'immunologie et des affections immuno-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson. Ces fers de lance sortent clairement du lot en ce qui concerne l'expertise et la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Les entreprises flamandes ont également de solides atouts dans des indications de niche telles que l'ophtalmologie. D'après l'intervenante, il s'agit d'un bon exemple de mélange bien dosé entre expertise dans les indications majeures pour lesquelles il existe des marchés globalement importants, et développement de marchés de niche où des produits sont mis au point et commercialisés avec succès.

La Flandre a différents points forts. Elle dispose entre autres d'une expertise hors pair en matière d'études cliniques. Dans ce domaine, la Belgique est certainement dans le peloton de tête européen. Elle a également mis en place un cadre financier attractif pour les PME. Malheureusement, nous manquons encore de moyens financiers pour que nos PME puissent poursuivre leur croissance et devenir des entreprises de taille moyenne ou même de grandes entreprises pharmaceutiques. Nos hautes écoles et nos universités dispensent de nombreuses formations de qualité. Le soutien à la recherche innovante apporté par des établissements régionaux tels que l'IWT est certainement très apprécié, surtout par les PME. En 2011, l'IWT a octroyé environ 300 millions d'euros de

ingenomen door Europese bedrijven. België staat, als klein land, in voor één derde van de Europese marktkapitalisatie van biotechbedrijven, waarvan de meeste KMO's zijn. Het is duidelijk dat ons land er inzake kwaliteit van de bedrijven op investeringsvlak met kop en schouders bovenuit steekt.

De ontwikkeling van het aantal *life science* bedrijven sinds 1990 maakt duidelijk dat onze regio een sterke groei heeft gekend. In 1990 waren er twee dergelijke bedrijven, vandaag zijn er honderdvierentwintig biotechnologie- of *life science* bedrijven die hoofdzakelijk onderzoek, ontwikkeling of productie doen op het gebied van *life sciences*.

Alle biotechnologiebedrijven in Vlaanderen samen, dus zowel KMO's als grote farmabedrijven, hebben momenteel honderddertig producten in de pijplijn op het gebied van innoverende therapieën. Dit is een zeer hoog cijfer en getuigt van de innovatieve kracht in het Vlaamse Gewest. Zesenvijftig producten zijn reeds in klinisch onderzoek, zes producten wachten op goedkeuring van de FDA in de Verenigde Staten en twaalf producten zijn al op de markt.

Vervolgens analyseert mevrouw De Beuckelaer de soorten indicaties of therapeutische bereiken waarvoor deze producten ontwikkeld worden. Daaruit blijkt zeer duidelijk een sterke competentie op het vlak van immunologie en immuno-degeneratieve aandoeningen zoals Alzheimer en Parkinson. Deze speerpunten steken er sterk bovenuit wat betreft expertise en ontwikkeling van nieuwe therapeutica. Ook in de niche-indicaties zoals bijvoorbeeld oftalmologie zijn Vlaamse bedrijven sterk. Volgens spreekster is dit een goed voorbeeld van een gezonde mix tussen expertise in de grote indicaties waarvoor globaal grote markten aanwezig zijn, en de ontwikkeling van nichemarkten waar producten succesvol ontwikkeld worden en naar de markt gebracht.

Vlaanderen kent verschillende sterke punten. Zo is er een uitstekende expertise inzake klinisch onderzoek. Op het vlak van klinische studies steekt België er op Europees gebied zeker bovenuit. Er bestaat ook een attractief financieel kader voor KMO's. Het ontbreekt echter helaas nog aan financiële middelen voor de doorgroei van onze bedrijven, zodat ze van een KMO kunnen groeien naar een middelgroot of zelfs groot farmabedrijf. Ons land kent talrijke goede opleidingen aan de hogescholen en universiteiten. De ondersteuning van innovatief onderzoek door gewestelijke instellingen zoals het IWT, wordt zeker erg op prijs gesteld, vooral bij de KMO's. In het jaar 2011 heeft het IWT ongeveer 300 miljoen euro aan subsidies uitgekeerd aan onderzoek en ontwikkeling,

subsidies à la recherche et au développement, surtout en faveur de PME. Plus d'un tiers de ces fonds ont été alloués à des projets se rapportant aux sciences du vivant.

Depuis 2009, l'on constate une forte augmentation de la capitalisation boursière globale et de l'intérêt d'investisseurs étrangers non seulement pour des entreprises cotées en Bourse, mais aussi pour des entreprises privées. En 2009, la capitalisation boursière atteignait un total de 1,3 milliard d'euros. Au dernier trimestre 2012, elle se montait à 2,6 milliards d'euros. Il faut souligner l'augmentation du nombre d'investisseurs internationaux, surtout en provenance des États-Unis, qui sont passés de 25 % en 2007 à 37 % en 2012, ce qui génère une saine combinaison entre investisseurs du Benelux, d'Europe et des États-Unis. Cela n'est pas passé inaperçu dans la presse internationale, comment en attestent une dépêche de l'agence Reuters du 4 octobre 2012 et un article du Chicago Tribune. L'intervenante espère qu'à l'avenir, elle pourra encore relater d'autres *success stories*.

Quels sont les défis pour un cluster tel que FlandersBio ? En tant que représentante de nombreuses PME et d'entreprises innovantes dans le secteur des biotechnologies, FlandersBio tient surtout à encourager les entreprises et instituts de recherche, pour leur donner une plus grande visibilité. Il est également important de reconnaître l'expertise présente dans notre région comme facteur de succès déterminant pour le développement économique régional. Les aides apportées par les pouvoirs régionaux et fédéraux sont nombreuses. L'on s'efforce d'éliminer certaines pierres d'achoppement en collaboration avec Bio.be et BioWin. Mme Fannes a déjà cité les écueils principaux.

Pour terminer, Mme De Beuckelaer souligne que l'aide apportée par la Belgique ou la Flandre au développement des produits de nos entreprises innovantes n'est pas suffisante. Il est certainement tout aussi essentiel que le cadre législatif fédéral apporte également un soutien et une ouverture en rendant possible le remboursement de médicaments innovants. Il faut malheureusement constater que certaines entreprises choisissent de commercialiser d'abord leurs produits à l'étranger à cause du cadre régulateur assez strict auquel elles se heurtent en Belgique. Il en va de même pour les remboursements. Il s'agit là d'un obstacle qu'il faudra certainement surmonter, en unissant les forces de tous les acteurs.

Pour l'intervenante, les systèmes fiscaux et les tax shelters méritent certainement une attention particulière. Toutefois, elle ne s'attardera pas sur ce point car d'autres intervenants l'ont déjà fait.

vooral voor KMO's. 34 % daarvan werd uitgereikt voor projecten in de *life sciences*.

Sinds 2009 kan er een serieuze stijging vastgesteld worden van de marktkapitalisatie in zijn geheel en van de interesse van buitenlandse investeerders in beursgenoteerde bedrijven en ook in privé-bedrijven. In 2009 was de totale marktkapitalisatie 1,3 miljard euro. In het laatste kwartaal van 2012 bedroeg het 2,6 miljard euro. Er kan een stijging vastgesteld worden van internationale investeerders, vooral vanuit de Verenigde Staten, van 25 % in 2007 naar 37 % in 2012. Dit zorgt nu voor een gezonde mix tussen investeerders vanuit de Benelux, Europa en de Verenigde Staten. Dit is niet onopgemerkt gebleven in de internationale pers, wat blijkt uit een bericht op Reuters van 4 oktober 2012 en een artikel in de Chicago Tribune. Spreekster hoopt ook in de toekomst dergelijke succesverhalen te mogen vermelden.

Wat zijn de uitdagingen voor een cluster zoals FlandersBio ? FlandersBio wenst, als vertegenwoordiger van vele KMO's en innovatieve biotechnologiebedrijven, vooral de bedrijven en onderzoeksinstellingen te steunen om meer globale zichtbaarheid te krijgen. Het is ook belangrijk dat de expertise die aanwezig is in onze regio als een kritische succesfactor aanvaard wordt voor de regionale economische ontwikkeling. Er komt veel steun van de gewestelijke en federale overheden. Samen met Bio.be en BioWin wordt gewerkt aan het wegwerken van bepaalde knelpunten. Deze werden al genoemd door mevrouw Fannes.

Ten slotte wijst mevrouw De Beuckelaer er op dat Belgische of Vlaamse ondersteuning voor de ontwikkeling van de producten van onze innovatieve bedrijven niet voldoende is. Het is zeker even belangrijk dat het federale wetgevende kader in eenzelfde soort steun en openheid voorziet voor de terugbetalingen voor innovatieve geneesmiddelen. Er kan helaas vastgesteld worden dat sommige bedrijven ervoor kiezen hun producten eerst in het buitenland op de markt te plaatsen, omwille van het nogal strenge regulatorische kader dat zij in België ondervinden. Dit geldt ook voor de terugbetalingen. Dit is een knelpunt dat zeker moet weggewerkt worden, samen met alle actoren.

Ook tax systemen en tax shelters zijn zeker een aandachtspunt voor spreekster. Zij zal er echter niet verder op ingaan omdat andere sprekers dit reeds hebben gedaan.

4. EXPOSÉ DE M. MICHEL GOLDMAN, MD, PhD, EXECUTIVE DIRECTOR INNOVATIVE MEDECINES INITIATIVE (IMI)

IMI est le résultat d'un partenariat entre la Commission européenne et la Fédération européenne du médicament. C'est un partenariat de grande ampleur puisque 2 milliards d'euros sont consacrés à des projets de recherche et développement.

La question qui nous occupe est de passer des résultats de la recherche à travers l'innovation vers la commercialisation de produits au bénéfice du patient.

Il faut avant tout souligner l'importance de la recherche fondamentale. Toutes les stratégies mises en place pour promouvoir l'innovation et stimuler les partenariats entre les universités et les entreprises, n'ont de sens que pour contribuer à une recherche fondamentale de qualité. C'est le cas en Belgique. Il suffit pour s'en convaincre de voir les grandes distinctions, tous les prix attribués au cours des dernières années à des membres d'universités. La Belgique peut s'enorgueillir de la présence de scientifiques de haut niveau. Il faut les soutenir et ne pas oublier que la recherche sans objectif préconçu doit bénéficier de toute l'attention du monde politique.

Il est essentiel aussi d'assurer un soutien aux acteurs économiques. Or, l'industrie pharmaceutique est confrontée à de grandes difficultés, tant en raison de la concurrence des médicaments génériques qu'à cause de la complexité croissante de la médecine, du développement de nouveaux médicaments. On va vers une médecine beaucoup plus précise, qui nécessite une connaissance plus pointue du mécanisme des maladies.

L'industrie se voit imposer de plus en plus de contraintes par les autorités de régulation. Ces contraintes ont évidemment un effet positif, notamment pour assurer la sécurité des médicaments.

En outre, la prise en charge des thérapies innovantes par la sécurité sociale nécessite une démonstration de plus en plus pointue de la réelle valeur ajoutée des médicaments, non seulement à travers des essais cliniques mais aussi en situation réelle.

Les autres acteurs jouant un rôle essentiel sont les PME. Celles-ci constituent un gisement d'emplois et de connaissances trop souvent négligé. Il est indispensable, pour les aider, de simplifier les procédures, de développer des approches nouvelles de la propriété intellectuelle, de les aider à s'inscrire dans des réseaux internationaux. L'industrie pharmaceutique ne s'adresse pas même à l'Europe mais au monde dans sa globalité.

4. UITEENZETTING VAN DE HEER MICHEL GOLDMAN, MD, PhD, EXECUTIVE DIRECTOR INNOVATIVE MEDECINES INITIATIVE (IMI)

IMI is het resultaat van een partnerschap tussen de Europese Commissie en de Europese Federatie van Farmaceutische Industrieën en Verenigingen (EFPIA). Dit is een partnerschap van grote omvang aangezien er 2 miljard euro wordt besteed aan onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten.

Het probleem waar we mee te maken hebben, is de omzetting van de onderzoeksresultaten via innovatie, in de verkoop van producten die de patiënt ten goede komen.

In de eerste plaats dient het belang van fundamenteel onderzoek te worden benadrukt. Alle strategieën om innovatie te promoten en partnerschappen tussen universiteiten en ondernemingen te stimuleren, hebben maar zin wanneer er bijgedragen wordt tot kwaliteitsvol fundamenteel onderzoek. Dat is het geval in België. Kijk maar naar alle grote onderscheidingen en prijzen die de afgelopen jaren werden toegekend aan universitaire medewerkers. België mag trots zijn op zijn wetenschappers van hoog niveau. Zij moeten worden gesteund en men mag niet vergeten dat onderzoek zonder vooropgezette doelstelling alle aandacht moet krijgen van de politieke wereld.

Het is ook essentieel om de economische actoren te steunen. De farmaceutische industrie staat voor grote problemen zowel vanwege de concurrentie van generische geneesmiddelen als vanwege de steeds grotere complexiteit van de geneeskunde en van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. We evolueren naar een veel specifiekere geneeskunde die een veel gespecialiseerdere kennis van het ziekteproces vergt.

De industrie krijgt steeds meer verplichtingen opgelegd van de regulerende instanties. Die verplichtingen hebben uiteraard een positief effect, meer bepaald om de veiligheid van de medicijnen te waarborgen.

Bovendien vergt de terugbetaling van innoverende therapieën door de sociale zekerheid een gespecialiseerdere bewijsvoering van de reële toegevoegde waarde van medicijnen, niet alleen via klinische testen maar ook in reële situaties.

Andere actoren die een essentiële rol vervullen zijn de kmo's. Zij vormen een bron van werkgelegenheid en kennis die al te vaak wordt miskend. Het is onontbeerlijk om in hun belang de procedures te vereenvoudigen, nieuwe benaderingen te ontwikkelen voor de intellectuele eigendom, hen te helpen om aansluiting te vinden bij internationale netwerken. De farmaceutische industrie richt zich niet alleen tot Europa maar tot de wereld in zijn geheel.

Il faut faciliter l'accès des PME au capital à risque et les mettre en contact avec les grands ensembles pharmaceutiques. C'est le concept d'innovation ouverte, dans lequel les contacts entre petits et grands bénéficient aux uns et aux autres. Dans les réseaux d'innovations ouvertes, les petites entreprises bénéficient de l'expérience des grands ensembles pharmaceutiques qui leur ouvrent des marchés auxquels elles n'auraient pas accès sans ce partenariat.

M. Goldman insiste sur les particularités des médicaments et soins de santé en général. On oublie trop souvent que les médicaments et soins de santé ne peuvent être considérés comme un bien de consommation comme un autre. On ne choisit pas de consommer un médicament, on y est contraint par la maladie. De plus, dans notre pays, le patient/consommateur ne prend en charge qu'une faible partie du coût du nouveau traitement.

Le patient joue un rôle essentiel dans les efforts de développement d'un nouveau médicament. Pour développer un nouveau véhicule, on ne fait pas appel aux usagers de ce véhicule. Dans le domaine du médicament, tout passe par le patient. Il faut étudier les causes des maladies chez les malades, puis tester les médicaments sur des patients avant de pouvoir les développer.

M. Goldman a la conviction que les soins de santé sont vraiment un élément majeur de la cohésion sociale et que si rien ne se passe, nous risquons de faire face, après la crise financière, à une crise autrement plus grave, liée au fait que l'on n'assure pas au patient l'accès au meilleur traitement.

Pourquoi autant de tensions dans le secteur? D'abord, à cause des attentes énormes des patients et de leur entourage, en particulier pour les maladies chroniques, cancer, diabète, sida ... Les maladies mentales pèsent également d'un poids considérable: maladie d'Alzheimer, dépression, schizophrénie ainsi que d'autres maladies cérébrales telles que Parkinson et autisme. Le coût de ces maladies pour la société équivaut à la somme des coûts qui entrent en jeu pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires et le cancer.

La sécurité des médicaments est également source de tensions. Des exemples récents, en particulier chez nos voisins français, ont encore montré l'importance de la pharmaco-vigilance.

Les attentes des autorités de santé sont parfois différentes. Certaines maladies, notamment les maladies infectieuses causées par des germes résistants aux antibiotiques n'attirent pas tellement l'attention du grand public ni l'intérêt des industriels, alors que les autorités les considèrent comme une menace. Ces nouveaux germes contre lesquels nous n'avons pas de médicaments efficaces représentent effectivement une menace grandissante.

Kmo's moeten gemakkelijker toegang krijgen tot risicokapitaal en moeten in contact worden gebracht met grote farmaceutische concerns. Dit is het concept van open innovatie waarbij de contacten tussen groot en klein voor iedereen gunstig zijn. In de netwerken van open innovatie halen de kleine ondernemingen voordeel uit de ervaring van de grote farmaceutische concerns die markten voor hen openstellen waartoe ze geen toegang zouden hebben zonder dat partnerschap.

De heer Goldman benadrukt de bijzonderheden van medicijnen en de gezondheidszorg in het algemeen. Men vergeet al te vaak dat medicijnen en gezondheidszorg niet kunnen worden beschouwd als gewone consumptiegoederen. Men kiest er niet voor om een medicijn te gebruiken, de ziekte dwingt ons daartoe. Bovendien valt in ons land slechts een klein deel van de kosten van de nieuwe behandeling ten laste van de patiënt/consument.

De patiënt vervult een essentiële rol in de ontwikkeling van een nieuw medicijn. Om een nieuw voertuig te ontwikkelen, doet men geen beroep op de gebruikers van dit voertuig. Bij medicijnen gaat alles via de patiënt. Men moet de oorzaken van de ziekte bestuderen bij zieken, vervolgens de medicijnen op patiënten testen vóór men ze kan ontwikkelen.

De heer Goldman is ervan overtuigd dat gezondheidszorg echt een belangrijk element is voor de sociale cohesie en indien er niets gebeurt, lopen wij het risico om, na de financiële crisis, voor een andere, ernstigere crisis te staan omdat men er niet voor zorgt dat de patiënt toegang krijgt tot de beste behandeling.

Waarom zijn er zoveel spanningen in de sector? Ten eerste, vanwege de enorme verwachtingen van de patiënten en hun omgeving, in het bijzonder voor chronische ziekten, kanker, diabetes, aids ... Geestesziekten wegen ook aanzienlijk door: de ziekte van Alzheimer, depressie, schizofrenie en andere hersenziekten zoals Parkinson en autisme. De kosten van die ziekten voor de samenleving komen overeen met de kosten voor diabetes, hart- en vaatziekten en kanker samen.

De veiligheid van medicijnen is ook een bron van spanningen. Recente voorbeelden, in het bijzonder bij onze Franse burens, hebben nog aangetoond dat geneesmiddelenbewaking belangrijk is.

De verwachtingen van de gezondheidsinstanties lopen soms uiteen. Sommige ziekten, meer bepaald infectieziekten die veroorzaakt worden door antibiotica-resistente ziektekiemen krijgen weinig aandacht bij het grote publiek of in de industrie, terwijl de autoriteiten ze als een bedreiging zien. Die nieuwe ziektekiemen waartegen geen doeltreffende medicijnen opgewassen zijn, vormen inderdaad een toeneemende bedreiging.

La valeur des médicaments est par conséquent appréciée de façon différente par les différents acteurs : les patients, leur entourage, les autorités de santé et, bien entendu, les compagnies pharmaceutiques.

La recherche dans ce domaine est en pleine mutation. Certains parlent d'une véritable révolution qui se prépare, dans la mesure où la recherche médicale va devoir prendre beaucoup plus en compte les aspects économiques, accorder une priorité encore plus grande à la sécurité thérapeutique et être associée très directement aux soins.

Les grands progrès, par exemple la prise en charge de certains cancers de l'enfant, sont possibles lorsque, au sein des équipes hospitalo-universitaires, les soins aux patients sont complètement intégrés aux aspects de recherche.

Enfin, cette révolution va faire intervenir de nouveaux acteurs industriels, par exemple dans le domaine de l'imagerie ou de la bio-informatique. Demain, plutôt que d'aller consulter un médecin traitant, on lui transmettra les valeurs de glycémie, tension artérielle, pulsation, par voie électronique et il indiquera par les mêmes voies comment modifier son état.

Grâce à ces outils informatiques, on pourra mettre en action une toute nouvelle forme de recherche clinique, beaucoup plus performante, qui permet d'analyser simultanément un beaucoup plus grand nombre de données.

En conclusion, il importe d'articuler les soins hospitaliers et la recherche clinique; accorder une plus grande priorité aux stratégies de prévention (il est possible, en analysant le génome des individus, de définir des facteurs de risque, par exemple aux maladies allergiques ou au diabète); oeuvrer à l'élimination des traitements inefficaces (exemple, l'interféron bêta pour la sclérose en plaques, coûte une fortune alors qu'une petite fraction des patients n'en bénéficie pas car ils ont développé des anticorps contre le médicament).

Il est essentiel d'accorder au patient un rôle beaucoup plus important dans les choix opérés. Exemple: un médicament commercialisé sous le nom de tisabri visant à soigner la sclérose en plaques a été retiré du marché parce qu'il causait certaines maladies infectieuses rares mais potentiellement mortelles. Les patients ont mené une telle campagne, arguant que le bénéfice que leur apportait le traitement était tellement important qu'ils considéreraient, que le risque valait la peine d'être couru, que les autorités de régulation ont revu leur position et ce médicament est aujourd'hui à nouveau commercialisé et remboursé.

De waarde van medicijnen wordt bijgevolg op een andere manier geëvalueerd door de verschillende spelers: de patiënt, zijn omgeving, de gezondheidsinstanties en, uiteraard, de farmaceutische bedrijven.

Het onderzoek in dit domein is in volle omwenteling. Sommigen spreken van een ware revolutie omdat het medisch onderzoek veel meer rekening zal moeten houden met economische aspecten, een nog grotere prioriteit zal moeten geven aan therapeutische veiligheid en erg nauw betrokken zal worden in de zorg.

Grote vooruitgang, bijvoorbeeld in de verzorging van bepaalde kankers bij kinderen, is mogelijk wanneer, binnen de universitaire ziekenhuisteam, de zorg voor de patiënt volledig geïntegreerd wordt in de onderzoeksaspecten.

Ten slotte zal die revolutie nieuwe industriële spelers inschakelen, bijvoorbeeld op het vlak van beeldvorming of bio-informatica. In de toekomst zal men, in plaats van naar de huisarts te gaan, zijn bloedsuikerspiegel, bloeddruk en hartslag elektronisch doorgeven en de huisarts zal op dezelfde manier meedelen hoe men zich moet behandelen.

Dankzij die informaticatools kan er een heel nieuwe klinische onderzoeksvorm worden uitgewerkt, die veel performanter is en waarbij een veel groter aantal gegevens gelijktijdig kan worden geanalyseerd.

Kortom, het is van belang de ziekenhuisverzorging en het klinisch onderzoek op elkaar af te stemmen; een grotere prioriteit te geven aan preventie (het is mogelijk om op basis van de analyse van het genoom van individuen, risicofactoren te definiëren, bijvoorbeeld voor allergieën of diabetes); ondoeltreffende behandelingen te elimineren (bijvoorbeeld interferon-beta voor multipelsclerose kost een fortuin terwijl een fractie van de patiënten er geen baat bij heeft omdat zij antilichamen hebben ontwikkeld tegen het medicijn).

Het is essentieel om de patiënt een veel belangrijker rol toe te kennen in de gemaakte keuzes. Bijvoorbeeld: een medicijn dat op de markt werd gebracht onder de naam tisabri om multiple sclerose te behandelen, werd van de markt gehaald omdat het bepaalde zeldzame maar mogelijk dodelijke infectieziekten veroorzaakte. Patiënten hebben hiertegen echter hevige campagne gevoerd omdat het voordeel van de behandeling zo groot is dat zij het de moeite vonden om dat risico te lopen. Daardoor wijzigden de regelgevende instanties hun standpunt en is dit medicijn terug op de markt en wordt het terugbetaald.

Il est important de mettre en place de nouveaux réseaux de collaboration. L'orateur plaide pour des partenariats publics-privés avec une plateforme neutre pour arbitre. Des pôles de compétitivité ont été mis en place, il est essentiel de leur faire jouer ce rôle de plateforme neutre pour éviter toutes les questions de conflits d'intérêts. Ces partenariats sont notamment indispensables pour les biobanques.

5. EXPOSÉ DE M. STEFAAN VAN DER SPIEGEL, MD, CHEF D'ÉQUIPE, SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE, COMMISSION EUROPÉENNE

M. Van der Spiegel espère pouvoir ajouter quelques points au débat dans une perspective européenne, plus précisément en ce qui concerne la sécurité et la qualité ainsi que les perspectives économiques européennes en matière de thérapies innovantes.

M. Van der Spiegel confirme tout d'abord que la Belgique joue un rôle de leader en Europe et sur la scène mondiale dans le domaine de la biotechnologie et des sciences du vivant, et ce essentiellement grâce à l'association des divers acteurs nécessaires pour ce faire, qui sont tous présents dans notre pays. Pour commencer, nous disposons d'un réseau très dense d'hôpitaux particulièrement compétents en matière d'administration et de mise en œuvre de nouvelles thérapies, mais aussi en matière de recherche initiale et de mise au point de ce genre de thérapies. Il existe également des réseaux performants dans le domaine du SMI, qui proposent des idées initiales pour arriver à un produit réellement susceptible d'être utilisé pour traiter des patients. De plus, notre pays compte plusieurs acteurs majeurs dans le domaine des grandes sociétés pharmaceutiques, lesquels acteurs contribuent à commercialiser de nouveaux produits et de nouvelles thérapies.

La commercialisation de nouvelles thérapies est un processus long et difficile. En principe, il faut compter environ dix ans entre la recherche initiale et l'autorisation de commercialisation et l'obtention d'un agrément concernant la fixation du prix et des conditions de remboursement, l'étape finale pour que le patient puisse disposer d'un médicament donné. Pour parvenir à ce résultat, les firmes pharmaceutiques doivent tester exhaustivement de très nombreux produits pour pouvoir retenir en fin de compte un produit performant, ce qui est évidemment très coûteux. Les tests cliniques, phase finale au cours de laquelle un produit peut être testé sur des patients, sont particulièrement onéreux. Actuellement, il n'est pas rare que les grandes firmes pharmaceutiques interviennent dans la phase de développement d'un produit pour aider à sa mise au point.

Les grandes entreprises pharmaceutiques ont elles-mêmes estimé le coût de développement d'un produit; elles sont arrivées à un montant de 1,3 milliard de

Het is belangrijk om nieuwe samenwerkingen uit te werken. Spreker pleit voor publiek-private-samenwerkingen met een neutraal platform als scheidsrechter. Er werden concurrentiepolen opgebouwd en het is essentieel hun die rol van neutraal platform te laten vervullen om alle problemen van belangenvermenging te voorkomen. Die partnerschappen zijn meer bepaald nodig voor de biobanken.

5. UITEENZETTING DOOR DE HEER STEFAAN VAN DER SPIEGEL, MD, TEAM LEADER, SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN, EUROPEAN COMMISSION

De heer Van der Spiegel hoopt enkele punten aan het debat te kunnen toevoegen vanuit het Europese perspectief, meer bepaald wat betreft veiligheid en kwaliteit en het Europese economisch perspectief rond innovatieve therapieën.

Vooreerst kan de heer Van der Spiegel bevestigen dat België in Europa en op wereldvlak een leidende rol speelt in biotechnologie en life sciences. Dat is vooral te danken aan de mix van verschillende actoren die je daarvoor nodig hebt en die hier allemaal aanwezig zijn. Om te beginnen is er een heel sterk netwerk van ziekenhuizen, die heel bekwaam zijn in het toedienen en toepassen van nieuwe therapieën, maar ook in het initieel onderzoek en de ontwikkeling van dergelijke therapieën. Er bestaan ook sterke netwerken op SMI-gebied, die initiële ideeën vooruit brengen van een eerste idee tot een product dat daadwerkelijk kan ingezet worden om patiënten te behandelen. Bovendien zijn er in ons land een aantal heel belangrijke «*big pharma*»-spelers, die helpen om nieuwe producten en therapieën op de markt te brengen.

Met nieuwe therapieën op de markt komen is een lang en moeilijk proces. Typisch neemt het ongeveer tien jaar in beslag om van initieel onderzoek te komen tot marktautorisatie en een goedkeuring te krijgen rond prijszetting en terugbetaling, de finale stap om een geneesmiddel tot bij de patiënt te krijgen. Om tot dit resultaat te komen moeten farmaceutische bedrijven heel wat producten uittesten om uiteindelijk één succesvol product over te houden. Dit kost uiteraard heel veel geld. Vooral de «*clinical trials*», waarbij een product in de fase belandt waarbij het op patiënten kan getest worden zijn heel duur. Op dit moment stappen grote farmabedrijven vaak in de ontwikkelingsfase van een product in om de ontwikkeling te helpen.

De grote farmabedrijven hebben zelf berekend hoeveel de ontwikkeling van een product kost en zij kwamen tot een kost van 1,3 miljard US dollar per

dollars par médicament. M. Van der Spiegel estime cependant que ce chiffre est très exagéré. La revue spécialisée « The Lancet » a récemment revu ce calcul, pour aboutir de son côté à un coût de 60 à 70 millions de dollars. Cela n'en reste pas moins un montant sérieux et un investissement considérable pour une entreprise. Il importe de garder cet élément à l'esprit si l'on veut que ce secteur continue à se développer en Belgique.

La sécurité et la qualité constituent la première préoccupation du législateur européen, comme le montre très bien le modèle qui a été mis au point en ce qui concerne les nouveaux médicaments. Avant d'être lancé sur le marché, chaque nouveau médicament doit être soumis à un test de sécurité, de qualité et d'efficacité, ce qui passe habituellement par une série de tests cliniques. La sécurité et la qualité doivent aussi faire l'objet d'un suivi après la commercialisation du médicament; ce suivi est assuré par le biais de la pharmacovigilance.

Au niveau européen également, toute une série d'opérations sont prévues pour déceler et répertorier les éventuelles anomalies concernant un médicament, de manière à pouvoir comprendre rapidement où le bât blesse. Sur le plan européen, les rôles sont partagés mais la Commission européenne est l'acteur le plus important. Elle a tracé les contours d'un cadre légal en termes de sécurité, de qualité et d'efficacité et a aussi le dernier mot lorsqu'il s'agit de décider si un nouveau médicament est autorisé sur le marché. Cette décision est basée sur l'expertise et les connaissances réunies au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA), basée à Londres. Au sein de l'EMA, le « *Committee for Advanced Therapies* » (CAT) évalue les thérapies innovantes. Il n'existe actuellement que deux thérapies innovantes sur le marché, dont la première a été mise au point par la société belge TiGenix.

Trois réglementations sont d'application au niveau européen. Un premier domaine est celui des thérapies innovantes. Un deuxième train de législations concerne les transplantations et les transfusions en Europe. Toutes les thérapies innovantes sont des thérapies tissulaires, qui résultent d'un don d'une personne. Cela nécessite de passer par un certain nombre d'étapes: don, collecte, tests pour déterminer si les cellules sont sûres, traitement, conservation et enfin la transplantation proprement dite. La différence par rapport à une simple transplantation réside en ce qu'en l'espèce, les cellules tissulaires subissent, au cours d'un des traitements, des modifications tellement importantes qu'on peut véritablement parler d'« ingénierie ». Dès cet instant, il est question de thérapies innovantes, et l'on se retrouve alors dans le domaine des produits pharmaceutiques. Il faut donc tenir compte à la fois de la législation relative aux transplantations et aux transfusions et de la législation relative aux produits pharmaceutiques.

medicijn. De heer Van der Spiegel meent echter dat dit cijfer zeer sterk overdreven is. In « *The Lancet* » is onlangs een herberekening gebeurd die een kost van 60 à 70 miljoen US dollar vooropstelde. Feit blijft dat het om een groot bedrag gaat en een omvangrijke investering voor een bedrijf. Het is belangrijk dit te beseffen als we willen dat deze sector zich in België verder ontwikkelt.

De eerste bekommernis van de Europese regelgever is veiligheid en kwaliteit. Dit komt zeer goed tot uiting in het model dat ontwikkeld werd rond nieuwe medicijnen. Elk nieuw medicijn moet, vooraleer het op de markt komt, getest worden op veiligheid, kwaliteit en doeltreffendheid. Dit gebeurt typisch via een aantal « *clinical trials* ». Veiligheid en kwaliteit moeten ook opgevolgd worden nadat een geneesmiddel op de markt is. Dit gebeurt via farmacovigilantie.

Ook op Europees niveau zijn er heel wat activiteiten om elk mogelijk afwijkend probleem met een geneesmiddel te vatten en samen te brengen, zodat snel kan gezien worden dat er wat misloopt met een geneesmiddel. De rollen op Europees niveau zijn verdeeld, maar de Europese Commissie is de belangrijkste speler. Zij zette het wettelijk kader uit rond veiligheid, kwaliteit en doeltreffendheid en beslist ook finaal of een nieuw geneesmiddel op de markt wordt toegelaten. Dit gebeurt op basis van expertise en kennis die bijeen gebracht wordt in het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA), gebaseerd in Londen. Binnen het EMA evalueert het « *Committee for advanced Therapies* » (CAT) innoverende therapieën. Op dit moment zijn er nog maar twee innoverende therapieën op de markt waarvan het eerste door de Belgische firma TiGenix werd ontwikkeld.

Op Europees niveau zijn drie regelgevingen van toepassing. Een eerste domein is dat van de innoverende therapieën. Een tweede set van wetgevingen zijn die rond transplantatie en transfusie binnen Europa. Alle innoverende therapieën zijn weefselgebaseerde therapieën, die voortkomen uit een donatie van een persoon. Dit vergt een aantal te volgen stappen: donatie, collectie, tests om te zien of de cellen veilig zijn, bewerking, bewaring en uiteindelijk de transplantatie zelf. Het verschil met transplantatie is dat er in één van de bewerkingen zodanig belangrijke wijzigingen worden toegevoegd aan de weefselcellen dat er sprake is van « *engineering* ». Op dat ogenblik gaat het over innoverende therapieën, waarbij je terecht komt in het domein van de farmaceutische producten. Er moet dus zowel rekening gehouden worden met de wetgeving rond transplantatie en transfusie als met de wetgeving rond farmaceutische producten.

Il faut aussi tenir compte désormais d'un troisième paquet de mesures réglementaires, à savoir celui concernant les « *medical devices* » (dispositifs médicaux). Les thérapies innovantes sont de plus en plus appliquées dans le cadre de la mise en œuvre d'un dispositif médical.

M. Van der Spiegel aborde ensuite les thérapies innovantes sous l'angle économique. Un nouveau médicament suscite traditionnellement de nombreuses attentes différentes, ce qui n'est pas sans poser problème. Tout d'abord, les patients ont des attentes très élevées à l'égard des nouvelles possibilités thérapeutiques. L'intervenant rappelle l'exemple de la sclérose en plaques, déjà évoqué par l'orateur précédent. Dans ce cas, les patients sont très dépendants des nouvelles thérapies. Il y a également les attentes des « payeurs », c'est-à-dire, pour la Belgique, l'INAMI et le SPF Affaires sociales. Contraints de plus en plus à fonctionner avec des budgets limités, ceux-ci escomptent que les nouveaux traitements soient un bon investissement en matière de santé publique. Ils souhaitent obtenir le meilleur rapport possible entre les dépenses consenties et les résultats en termes de santé. Un autre acteur important est constitué par les entreprises qui développent les différentes thérapies, et ce au prix d'efforts financiers très importants. Celles-ci attendent un retour sur investissement. Tel est donc le champ de tension dans lequel l'innovation et les thérapies innovantes évoluent.

Quels sont les obstacles à la commercialisation de nouvelles thérapies innovantes et à leur intégration dans le pipeline pharmaceutique ? Un premier obstacle fondamental a trait évidemment à la nécessité de disposer des connaissances requises pour pouvoir mener des recherches sur de nouveaux médicaments. Le deuxième obstacle majeur est la nécessité de garantir la sécurité et la qualité, ce qui peut générer aussi des coûts substantiels. C'est un élément qui pourrait être pris en compte lors de l'élaboration d'un cadre légal. Un autre obstacle, que l'intervenant a déjà évoqué, est le fait qu'il faut consacrer du temps et de l'argent au projet. Il y a encore deux autres obstacles non négligeables, le premier étant lié aux attentes du public. De plus en plus de thérapies innovantes sont spécifiquement axées sur de petits groupes de patients atteints de maladies très graves. Ces thérapies innovantes peuvent être une ébauche de solution face à la maladie; souvent, les patients concernés n'ont d'ailleurs aucune alternative. Parfois, il y a des abus dans ce domaine. M. Van der Spiegel renvoie à cet égard au site internet d'une firme non européenne qui se présente comme un « hôpital spécialisé en cellules souches ». Cet hôpital joue sur les attentes très fortes du public et propose toutes sortes de thérapies à base de cellules souches, comme des traitements contre le sida, le cancer, la sclérose en plaques, l'arthrite, la chute de cheveux, etc. Les traitements sont très

Er moet nu ook rekening gehouden worden met een derde regelgevende set, namelijk die rond « *medical devices* » (medische hulpmiddelen). Meer en meer vinden innoverende therapieën hun toepassing binnen de applicatie van een medisch hulpmiddel.

De heer Van der Spiegel gaat vervolgens in op de economische visie omtrent de innoverende therapieën. Een nieuw geneesmiddel creëert typisch veel verschillende verwachtingen, wat een probleem vormt. Om te beginnen hebben de patiënten heel hoge verwachtingen rond nieuwe behandelingsmogelijkheden. Als voorbeeld verwijst spreker naar multiple sclerose, dat door de vorige spreker werd aangehaald en waar patiënten zeer afhankelijk zijn van nieuwe therapieën. Er zijn ook verwachtingen vanuit de betalers. In België zijn dat het RIZIV en het ministerie van sociale zaken. Zij werken meer en meer met beperkte budgetten en verwachten dat nieuwe behandelingen een goede investering zijn in de volksgezondheid. Zij willen zoveel mogelijk gezondheid krijgen voor de uitgave die ze doen. Nog een andere speler zijn de bedrijven die de verschillende therapieën ontwikkelen en daar heel wat financiële inspanningen voor hebben gedaan. Zij verwachten een « *return on investment* ». Dit is het spanningsveld waarbinnen innovatie en innoverende therapieën leven.

Welke zijn de barrières om nieuwe innoverende therapieën op de markt te brengen en door de farmapijplijn te loodsen ? Een eerste basisvereiste is uiteraard de ontwikkeling van de noodzakelijke kennis om nieuwe geneesmiddelen te kunnen onderzoeken. Veiligheid en kwaliteit is een tweede belangrijke barrière en kan ook voor veel kosten zorgen. Hiermee zou rekening kunnen gehouden worden bij het uitwerken van een wettelijk kader. Een volgende hinderpaal wordt gevormd door tijd en geld, waar spreker al naar verwees. Er zijn nog twee niet onbelangrijke hinderpalen: een grote factor zijn de verwachtingen van het publiek. Meer en meer innovatieve therapieën zijn echt gericht naar kleine patiëntengroepen met zeer ernstige ziekten. Die innovatieve therapieën zijn voor hen bijna een oplossing of een mogelijke oplossing voor hun ziekte en zij hebben vaak geen alternatieven. Daar wordt soms misbruik van gemaakt. De heer Van der Spiegel verwijst in dit verband naar een website van een niet-Europese firma die zich voorstelt als een « *stemcell hospital* ». Dit ziekenhuis speelt in op de grote publieke verwachtingen en biedt allerlei therapieën aan op basis van stamcellen: behandelingen tegen aids, kanker, MS, artritis, haaruitval, enzovoort. De behandelingen zijn zeer duur en zijn helemaal niet getest voor hun veiligheid, kwaliteit en doeltreffendheid. Spreker meent dat een wetgever zeer strikt moet zijn voor

onéreux et n'ont fait l'objet d'aucun test de sécurité, de qualité et d'efficacité. L'intervenant pense que le législateur doit se montrer très strict face à ce genre d'opérateurs présents sur le marché. Non seulement ces pratiques dénotent une évidente négligence médicale à l'égard des patients qui se soumettent au traitement, mais elles jettent aussi le discrédit sur l'ensemble du secteur de la recherche en matière de cellules souches.

Enfin, un dernier obstacle est lié à des considérations éthiques, au premier rang desquelles figure le fait d'autoriser ou non la recherche sur les embryons. C'est un point sur lequel la Commission européenne ne se prononce pas. Chaque pays peut déterminer lui-même ce qui est admissible ou pas. Ce que la Commission européenne attend, en revanche, c'est que les pratiques autorisées par les États soient conformes aux normes européennes de sécurité et de qualité. Une autre question éthique importante est celle de la commercialisation du matériel humain. La législation européenne comporte plusieurs règles régissant la mise à disposition de matériel humain sur une base volontaire et non rémunérée. Cela suscite parfois la controverse, surtout s'il apparaît ultérieurement que ce matériel sert à la fabrication de produits commerciaux. Il faut réfléchir très sérieusement à la question de savoir quels produits commerciaux peuvent être autorisés ou non. L'arrêt rendu par la Cour européenne le 18 octobre 2011 (1), qui a sensiblement compliqué la brevetabilité de la recherche sur les cellules souches, illustre bien la controverse que cette matière peut susciter. La commercialisation de produits d'origine humaine est donc clairement mise en cause.

M. Van der Spiegel aborde ensuite l'aspect économique. Dans la première partie de son exposé, il a montré ce que le développement et la commercialisation d'un nouveau produit requièrent en termes de temps et d'investissements. Si une entreprise pharmaceutique développe un nouveau produit, c'est parce qu'elle espère tirer un bénéfice financier de sa commercialisation; ce bénéfice dépend des législateurs européens et nationaux et est fonction en premier lieu de l'octroi d'une période d'exclusivité. Pour un produit innovant, elle dure généralement dix ans. Cela signifie que pendant cette période, le produit est le seul présent sur le marché et dispose donc d'un monopole, ce qui permet à la firme de rentrer dans ses frais. La Commission européenne octroie cette période d'exclusivité, de même que l'autorisation de mise sur le marché.

dergelijke spelers op de markt. Niet enkel is hier sprake van medische nalatigheid ten opzichte van de patiënten die zich laten behandelen, bovendien brengen deze praktijken de ganse sector van het stamcel-onderzoek in diskrediet.

Een laatste hinderpaal ten slotte wordt gevormd door ethische overwegingen. Een hele belangrijke ethische overweging is bijvoorbeeld het al of niet toestaan van onderzoek op basis van embryo's. Dit is niet iets waar de Europese commissie zich over uitspreekt. Elk land kan voor zichzelf beslissen wat toelaatbaar is en wat niet. De Europese Commissie verwacht wel dat wat toegelaten is, uitgevoerd wordt binnen het Europese kader van veiligheid en kwaliteit. Een andere belangrijke ethische vraag is die omtrent de commercialisering van menselijk materiaal. Binnen de Europese wetgeving bestaan enkele regels over het vrijwillig en onbetaald ter beschikking stellen van menselijk materiaal. Dit is soms een bron van grote discussie, vooral als later blijkt dat er op basis van dit materiaal commerciële producten worden vervaardigd. Er moet goed nagedacht worden welke commerciële producten worden toegelaten en welke misschien niet. Een goed voorbeeld van die discussie is de uitspraak van het Europees Hof van 18 oktober 2011 dat patenteren van stamcelonderzoek heel sterk bemoeilijkt (1). Er worden dus duidelijk wel vragen gesteld bij het commercialiseren van menselijke producten.

De heer Van der Spiegel besteedt vervolgens aandacht aan het economische aspect. Het eerste gedeelte van zijn uiteenzetting toonde aan hoeveel tijd en investeringen nodig zijn voor de ontwikkeling en het op de markt brengen van een nieuw product. Een farmabedrijf doet dat omdat zij een beloning verwachten als hun nieuwe product op de markt komt. Deze beloning wordt bepaald door de Europese en nationale wetgevers. De beloning van een innovatief product hangt in de eerste plaats af van een exclusiviteitsperiode. Elk innovatief product krijgt typisch een periode van tien jaar waarin het alleen op de markt is en dus een monopolie heeft, wat de firma de mogelijkheid geeft de kosten terug te winnen. De Europese Commissie kent deze exclusiviteitsperiode toe, samen met de marktautorisatie.

(1) Affaire C-34/10 — Brüstle; Arrêt de la Cour (Grande chambre) du 18 octobre 2011. Oliver Brüstle contre Greenpeace eV. Le texte intégral est accessible, en néerlandais et en français, via les liens respectifs suivants : <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=nl&num=C-34/10> <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=fr&num=C-34/10>.

(1) Zaak C-34/10 — Brüstle; Arrest van het Hof (Grote kamer) van 18 oktober 2011. Oliver Brüstle tegen Greenpeace eV.. De volledige Nederlandse tekst is te vinden op deze link : <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=nl&num=C-34/10> en in het Frans op deze link : <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=fr&num=C-34/10>.

Le volume de recettes que l'entreprise peut obtenir durant cette période d'exclusivité dépend des décisions nationales en ce qui concerne, premièrement, la fixation du prix et le remboursement et, deuxièmement, la facilité avec laquelle un produit pourra être utilisé dans un pays déterminé. Si on prend l'exemple de l'unique produit ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products* — médicaments de thérapie innovante) qui existe à l'heure actuelle, à savoir ChondroCelect de la société TiGenix, on peut constater qu'en l'espèce, tous les facteurs précités jouent un rôle majeur pour l'obtention d'un « retour sur investissement ».

Une réflexion qui est menée aussi à l'échelon européen a trait à la question de savoir ce que l'on attend des thérapies innovantes. Le sujet est délicat. En fait, il vaut mieux déterminer au préalable quelle doit être la valeur ajoutée de ces thérapies, quels sont les principaux besoins des patients et dans quels domaines les responsables politiques sont prêts à investir en cette période où les moyens financiers se raréfient. Une étude menée dans les différents États membres de l'Union atteste de l'existence d'une multiplicité d'objectifs et de finalités. Un premier objectif, qui recueille l'adhésion de tous les pays, est le progrès thérapeutique et clinique. En outre, il y a des pays qui sont prêts à dégager des fonds pour améliorer la qualité de vie du patient et d'autres qui ne veulent pas s'engager dans cette voie. Il y a aussi des facteurs plus généraux dont il faut tenir compte, comme les facteurs socioéconomiques. Ainsi, s'il est possible de faire en sorte que l'état d'un patient très malade s'améliore au point que celui-ci devienne apte à travailler, l'investissement en vaut assurément la peine. La médecine de transplantation traditionnelle fournit un bon exemple en la matière. Prenons le cas d'une personne qui a cessé de travailler parce que son foie ou son cœur est défaillant et qui a besoin d'un grand nombre de médicaments. Si elle bénéficie d'une transplantation d'organe, elle pourra retravailler après quelques mois et ne dépendra plus de la sécurité sociale. Les États membres de l'UE prennent malheureusement des décisions différentes, mais il faut dire aussi que leur situation économique et sanitaire n'est pas identique.

L'intervenant renvoie enfin à un site Internet relatif aux médicaments orphelins. Comme un intervenant précédent l'a déjà indiqué, les organisations de patients gagnent en importance et certaines militent activement en faveur des médicaments orphelins. Les ATMP présentent toutes les caractéristiques des médicaments orphelins. Ils sont destinés à une petite frange de patients et souvent, ils sont onéreux et nécessitent un investissement supérieur à 20 000 euros par patient. Il va sans dire que selon les pays, il est plus ou moins facile d'autoriser la mise sur le marché de pareils produits et de les rembourser.

Hoeveel inkomsten het bedrijf kan verkrijgen gedurende deze exclusiviteitsperiode hangt af van de nationale beslissingen over, ten eerste, prijsstelling en terugbetaling en, ten tweede, hoe gemakkelijk een product zal mogen gebruikt worden in een bepaald land. Als we kijken naar het enige ATMP product dat er momenteel is, ChondroCelect van TiGenix, kan vastgesteld worden dat al de voornoemde factoren voor hen een grote rol spelen om hun « *return on investment* » te halen.

Een reflectie die op Europees vlak ook gemaakt wordt is de vraag over wat verwacht wordt van innovatieve therapieën. Dit is niet zo gemakkelijk. Het is echter beter vooraf na te denken over waar de toegevoegde waarde moet gerealiseerd worden, waar de grote patiëntennoden zijn en waar het beleid voor wil betalen in een tijd waar steeds minder financiële middelen ter beschikking staan. Uit een onderzoek in de lidstaten blijkt dat er in Europa verschillende doelen en objectieven bestaan. Een eerste objectief, waar alle landen het over eens zijn, is de therapeutische en klinische vooruitgang. Daarnaast zijn er landen die willen betalen voor een verbeterde levenskwaliteit in het leven van de patiënt, andere landen willen daar echter niet voor betalen. Er zijn ook bredere factoren waarmee rekening moet gehouden worden, zoals socio-economische factoren. Als een heel zieke patiënt behandeld kan worden tot hij fit genoeg is om te werken, is dit ongetwijfeld de investering waard. Een heel goed voorbeeld hiervan is de traditionele transplantatiegeneeskunde. Een patiënt met een zieke lever of een ziek hart die thuis is en heel veel medicatie nodig heeft, en die vervolgens een nieuw orgaan krijgt, zal na enkele maanden in staat zijn opnieuw te werken en zal niet meer afhankelijk zijn van de sociale zekerheid. De landen van de EU nemen jammer genoeg verschillende beslissingen, maar de economische en de gezondheidssituatie in de landen zijn natuurlijk ook verschillend.

Spreker verwijst ten slotte naar een website van patiënten van weesgeneesmiddelen. Zoals een vorige spreker al aangaf worden patiëntenorganisaties steeds belangrijker en rond weesgeneesmiddelen bestaat een sterke organisatie. ATMP's kunnen typisch ook zo'n weesgeneesmiddelen zijn. Omdat er voor deze producten weinig patiënten zijn, zijn het vaak dure producten, die makkelijk een investering van meer dan 20 000 euro per patiënt vragen. Uiteraard is het voor sommige landen makkelijker of moeilijker om dergelijke producten toe te laten op de markt en terug te betalen.

6. ÉCHANGE DE VUES

Un sénateur relève qu'il est important d'encourager la collaboration interuniversitaire entre la Flandre, la Wallonie et Bruxelles. Aujourd'hui, on a entendu des exposés qui mettaient l'accent sur la qualité du travail fourni en Flandre et en Wallonie. L'intervenant cite l'exemple d'un appareil unique en Belgique dans le domaine de l'imagerie médicale, qui utilise la technique de la magnéto-encéphalographie (MEG). Cet appareil étudie les ondes magnétiques émises par le cerveau et élabore une projection dans le futur pour tenter de comprendre ce qui se passe dans le cerveau des enfants autistes, des personnes handicapées mentales, des personnes souffrant de certaines formes d'épilepsie, etc. Dans le cadre de ce projet, il cite une collaboration avec l'Université de Gand en Flandre et avec l'Université de Liège en Wallonie, et l'appareil a été installé à l'hôpital Erasme à Bruxelles. Cette collaboration se déroule parfaitement. Les chercheurs des trois universités ont ainsi accès à un appareil qui est tellement cher qu'il est tout simplement impossible d'en acheter plusieurs en Belgique. La collaboration permet aux trois instituts de faire de la recherche scientifique, de réaliser des avancées et de rester compétitifs au niveau international.

Par ailleurs, il est évident que les partenariats sont essentiels, qu'ils soient privés ou académiques. Plusieurs intervenants ont insisté sur cet aspect. Le membre a cru comprendre que la tendance actuelle dans les biobanques est plutôt de privilégier l'industrie pharmaceutique au détriment d'une collaboration avec les instituts académiques. Il voudrait savoir si les intervenants présents peuvent apporter des précisions à ce sujet.

L'intervenant aborde ensuite la question des associations de patients. Il est vrai qu'elles exercent une forte pression. Il cite l'exemple de la tumeur du cerveau appelée glioblastome, à propos de laquelle les associations de patients réclament depuis longtemps le remboursement d'un médicament dont le pouvoir de guérison n'a pas encore été démontré à l'heure actuelle. Ce médicament n'offre qu'une rémission passagère après laquelle la tumeur éclate et se développe de manière incontrôlable. La question éthique qui se pose est celle de savoir que faire vis-à-vis des patients et de leurs associations qui font pression pour que l'on utilise un produit dont le monde médical sait avec certitude qu'il n'améliore l'état du patient que pour une durée limitée, après laquelle la maladie devient incontrôlable.

Selon le membre, il est indispensable d'imposer les critères européens de sécurité, de qualité et d'efficacité à toutes les entreprises désireuses d'investir dans des innovations thérapeutiques fondées sur la recherche cellulaire. Il est irresponsable de laisser n'importe qui faire n'importe quoi.

6. GEDACHTEWISSELING

Een senator merkt op dat het belangrijk is aan te dringen op interuniversitaire samenwerking tussen Vlaanderen, Wallonië en Brussel. Vandaag hoorden we uiteenzettingen die de kwaliteit van het geleverde werk in Vlaanderen en Wallonië benadrukten. Spreker haalt het voorbeeld aan van een geïmplantéerd apparaat dat enig is in België op het gebied van de medische beeldvorming: de magnetoencephalografie (MEG). Dit toestel gebruikt de magnetische golven van het brein en geeft een projectie van de toekomst om zo te trachten te begrijpen wat er gebeurt in het brein van autistische kinderen, van personen met een verstandelijke handicap, van personen met bepaalde vormen van epilepsie, enzovoort. Daarvoor wordt in Vlaanderen samengewerkt met de Universiteit van Gent, in Wallonië met de universiteit van Luik en het toestel wordt in het Erasmus ziekenhuis in Brussel geïmplantéerd. Deze samenwerking verloopt uitstekend. De onderzoekers van de drie universiteiten hebben toegang tot de machine, die zo duur is dat het gewoon onmogelijk is er in ons land verschillende aan te kopen. Door samen te werken kunnen de drie instellingen wetenschappelijk onderzoek doen, vooruitgang boeken en internationaal competitief blijven.

Ten tweede is het duidelijk dat partnership, zowel privé als academisch, essentieel is. Meerdere sprekers hebben dit onderstreept. Het lid heeft menen te begrijpen dat, wat betreft de biobanken, er momenteel een tendens is om eerder de farmaceutische industrie te bevoordelen ten nadele van een samenwerking met academische instellingen. Hij zou graag vernemen of hij hierover preciseringen zou kunnen krijgen van de aanwezige sprekers.

Een woord ook over de patiëntenverenigingen. Het is waar dat ze veel druk uitoefenen. Hij kan een voorbeeld hiervan geven betreffende glioblastoma, hersenkanker, waar zowel in het verleden als nu behoorlijk wat druk uitgeoefend wordt voor de terugbetaling van een geneesmiddel waarvan tot op heden echter nog niet werd aangetoond dat het zou genezen. Er is enkel een voorbijgaande remissie, waarna de tumor ontploft en oncontroleerbaar verder woedt. Daarmee rijst de ethische vraag wat gedaan moet worden ten opzichte van deze patiënten en patiëntenverenigingen, die druk uitoefenen om een product te gebruiken waarvan de medische wereld met zekerheid weet dat de verbetering in de toestand van de patiënt slechts voor een beperkte tijd geldt en de ziekte achteraf oncontroleerbaar is.

Het lid meent dat het onontbeerlijk is om de Europese criteria van veiligheid, kwaliteit en doeltreffendheid op te leggen aan alle ondernemingen die willen investeren in therapeutische innovaties inzake celonderzoek. Het is onverantwoord eender wie eender wat te laten doen.

Il y a quelques années, des débats ont été menés ici même, au Sénat, à propos d'une certaine industrie qui commercialisait des cellules souches pour guérir tout et n'importe quoi, sans véritable contrôle. On en revient à la remarque initiale: il est absolument indispensable de mettre en place une coopération entre le monde académique et le secteur pharmaceutique. L'un ne va pas sans l'autre; ils s'entraident et contribuent tous deux au bon fonctionnement de la recherche en prévenant les abus. Ensemble, ils garantiront aussi un meilleur respect de toutes les directives européennes et de tous les critères éthiques.

Mme Fannes rassure le sénateur quant à l'infrastructure biobanque telle qu'elle se dessine actuellement. L'industrie ne va pas phagocyter l'expertise et la valeur ajoutée présentes dans les biobanques des hôpitaux universitaires à la fois à Bruxelles et en Wallonie. Les règles de gouvernance en cours d'élaboration visent particulièrement à maintenir tout son sens à la recherche associée à ces échantillons et à mettre en place divers comités qui permettront de bien justifier l'utilisation d'un échantillon pour un projet à visée de recherche.

L'industrie au sens large se rend compte que la valeur ajoutée se situe au niveau académique et qu'il faut la préserver, que les échantillons ne s'achètent pas, que par contre il y a une certaine valeur associée, complémentarité de l'information clinique.

Le pôle souhaite précisément préserver cet écosystème où chacune des parties continuera à trouver son avantage (« win-win »), et pas seulement sur le plan financier.

M. Goldman aimerait en revenir un instant aux patients. Il faut avant tout une information adéquate. Il déplore qu'à l'heure actuelle, de fausses informations circulent dans de nombreux domaines. Il est capital de collaborer avec les associations de patients afin de leur fournir ainsi des informations neutres et objectives. L'« *Innovative Medicines Initiative* » que dirige M. Goldman a créé à cet effet une Académie européenne qui fournit des informations à destination des patients. Il fonde beaucoup d'espoir dans cette académie parce qu'il pense que les patients, autant que leur entourage, comprennent pourquoi certains nouveaux produits sont acceptés ou ne le sont pas.

Il évoque par ailleurs la création récente d'une Alliance européenne pour la médecine, qui mobilise de nombreuses personnes dans les milieux politiques. Cette alliance pourrait servir d'exemple de ce que l'on pourrait faire pour éviter de voir surgir des difficultés comme celles qui ont déjà été évoquées.

M. Goldman insiste à nouveau sur la nécessité de prévoir des moyens suffisants pour encourager le

Enkele jaren geleden vonden hier in de Senaat debatten plaats over een bepaalde industrie die stamcellen op de markt bracht om alles en nog wat te genezen, zonder dat er een echte controle op bestond. Dit komt terug tot de beginopmerking: het is werkelijk onontbeerlijk om de academische wereld en de farmawereld te laten samenwerken. De ene kan niet zonder de andere, zij helpen mekaar en dragen beiden toe tot een goede werking door uitwassen te voorkomen. Ze zullen ook bijdragen tot het beter volgen van alle Europese richtlijnen en ethische criteria.

Mevrouw Fannes stelt de senator gerust over de infrastructuur van de biobank zoals hij nu wordt uitgetekend. De industrie zal de expertise en de toegevoegde waarde die zich in de biobanken van de universitaire ziekenhuizen in Brussel en Wallonië bevinden niet opslokken. De regels van goed bestuur die worden uitgewerkt, strekken in het bijzonder om ervoor te zorgen dat het onderzoek op die monsters betekenisvol blijft en om verscheidene comités tot stand te brengen waardoor het gebruik van een monster voor een project met onderzoeksdoelstellingen goed kan worden verantwoord.

De industrie in de ruime betekenis van het woord geeft er zich rekenschap van dat de toegevoegde waarde zich op het academische niveau bevindt en dat ze behouden moet blijven, dat de monsters niet te koop zijn, maar dat er daarentegen een zekere verbonden waarde, een complementariteit is van de klinische informatie.

De pool wenst precies dat ecosysteem, waar alle partijen zich in een win-win-situatie zullen blijven vinden en dat niet alleen op financieel gebied, in stand te houden.

De heer Goldman wil nog even ingaan op de patiënten. Vóór alles is adequate informatie nodig. Jammer genoeg circuleert er vandaag de dag op vele domeinen valse informatie. Het is cruciaal samen te werken met patiëntenverenigingen om hen zo neutrale en objectieve informatie ter beschikking te stellen. De « *Innovative Medicines Initiative* » dat de heer Goldman bestuurt heeft daarvoor een Europese Academie opgericht, die voorziet in patiënteninformatie. Hij heeft hier veel hoop op gevestigd omdat hij meent dat zo zowel patiënten als hun omgeving begrijpen waarom bepaalde nieuwe producten al dan niet aanvaard worden.

Hij voegt hier aan toe dat net een Europese alliantie werd gecreëerd (*Alliance européenne pour la médecine*), die veel mensen mobiliseert in politieke milieus. Dit zou een voorbeeld kunnen worden van wat kan worden opgericht om te vermijden dat er problemen rijzen zoals die waar hier op gealludeerd werd.

De heer Goldman vestigt nogmaals de aandacht op de noodzaak om voldoende middelen te voorzien voor

dialogue des patients avec leur entourage et avec la société. Il est essentiel de garantir au mieux l'indépendance de ces associations, y compris dans le domaine financier. D'après l'intervenant, le monde politique a ici un rôle important à jouer.

VI. Réunion du 11 décembre 2012

1. EXPOSÉ DE MM. FRIE NIESTEN ET CHRIS VAN HUL, COLLÈGE INTERMUTUALISTE NATIONAL (CIN)

M. Niesten précise que les différentes mutualités se sont mises d'accord pour une présentation conjointe chapeautée par le Collège intermutualiste national (CIN).

Les thérapies innovantes ne sont pas seulement liées à des opportunités et à des défis dans notre système social de soins de santé; elles nous obligent à recourir à ses valeurs majeures, lesquelles seront abordées au cours de cette présentation.

La thérapie et les médicaments ne sont jamais une fin en soi. Ils ne sont qu'un moyen pour guérir les patients ou les maintenir en bonne santé. La question fondamentale dans notre système articulé autour du social est de savoir comment chaque habitant du pays peut avoir accès à des soins efficaces, sûrs et nécessaires et comment tenir compte de l'accessibilité financière à cet égard, tant pour l'individu que pour la société.

C'est la réalité sociale actuelle et passée qui confère aux mutualités une mission spécifique dans le système social. Le rôle des mutualités ne se limite pas à payer et à assurer; elles gèrent également l'assurance maladie obligatoire en concertation à la fois avec les employeurs et les travailleurs. Pour la mutualité, cela signifie négocier et s'entendre avec les prestataires de soins, interpréter l'apport de ses propres membres au sein de commissions, s'employer au bon fonctionnement de l'assurance et essayer de définir de nouvelles voies.

Le législateur a accordé une place tant aux organisations patronales qu'aux indépendants et aux salariés au sein du conseil général de l'INAMI, qui gère l'ensemble. Les organismes assureurs y siègent également. Tout le monde est conjointement responsable de la mise en œuvre de l'assurance maladie-invalidité, dans le cadre de laquelle la législation est évidemment le fil rouge.

M. Niesten apporte ensuite des précisions sur les coûts et les remboursements dans le cadre du système social en comparant l'évolution des dépenses de l'INAMI et des médicaments à l'évolution du PIB pour la période 1990-2010. Si l'on prend un point de

de dialoog tussen de patiënten en hun omgeving, en de maatschappij. Het is essentieel dat deze verenigingen zo onafhankelijk mogelijk zijn, ook financieel. Hier ligt volgens spreker een belangrijke rol weggelegd voor de politieke wereld.

VI. Vergadering van 11 december 2012

1. UITEENZETTING DOOR DE HEREN FRIE NIESTEN EN CHRIS VAN HUL, NATIONAAL INTERMUTUALISTISCH COLLEGE (NIC)

De heer Niesten verduidelijkt dat de verschillende ziekenfondsen hebben afgesproken dat er een gezamenlijke presentatie zou gebeuren onder de koepel van het Nationaal Intermutualistisch College (NIC).

Innoverende therapieën zijn niet alleen verbonden met kansen en uitdagingen in ons sociaal systeem van gezondheidszorg, maar dwingen ons om te gaan met belangrijke waarden in onze sociale gezondheidszorg. Het zijn die waarden die als aandachtspunten in de loop van deze presentatie zullen terugkomen.

Therapie en geneesmiddelen zijn nooit een doel op zich. Ze zijn een middel om mensen gezond te maken of gezond te houden. De fundamentele vraag in ons sociaal georganiseerd systeem is: hoe krijgt iedere inwoner van het land toegang tot doeltreffende, veilige en noodzakelijke zorg en hoe kan daarbij rekening worden gehouden met de betaalbaarheid, zowel voor het individu als de gemeenschap.

Het is vanuit de maatschappelijke realiteit van het verleden en het heden dat de ziekenfondsen een specifieke opdracht hebben in het sociaal systeem. De ziekenfondsen zijn niet alleen uitbetalers en verzekeraars, maar ook beheerder van de verplichte ziekteverzekering. Dit gebeurt in overleg met zowel werkgevers als werknemers. Voor het ziekenfonds betekent dit onderhandelen en afspreken met zorgverleners, de inbreng van eigen leden vertolken binnen commissies en de verzekering in goede banen trachten te leiden en nieuwe wegen trachten uit te stippelen.

De wetgever geeft zowel werkgeversorganisaties als zelfstandigen en werknemers hun plaats in de algemene raad van het RIZIV, die het geheel beheert. Ook de verzekeringsinstellingen hebben daar hun plaats. Samen is iedereen verantwoordelijk voor de uitvoering van de ziekte- en invaliditeitsverzekering, waarbij de wetgeving uiteraard als leidraad fungeert.

De heer Niesten geeft vervolgens duiding bij de kosten en terugbetalingen van het sociaal systeem door voor de periode 1990 tot 2010 de evolutie van de uitgaven van het RIZIV en de geneesmiddelen te vergelijken met de evolutie van het BBP. Als voor het

départ de 100 pour l'année 1990, il apparaît que le PIB se solde à environ 210 en 2010, les dépenses de l'INAMI arrivent à environ 320 et celles pour les médicaments à environ 370, ce qui illustre qu'il faut également examiner les dépenses en fonction des rentrées.

Les dépenses totales pour l'INAMI s'élevaient à un peu plus de 24 milliards d'euros en 2011, dont 18 % (4,397 milliards d'euros) étaient affectés aux médicaments. Les médecins et leurs honoraires demeuraient la principale affectation et représentaient 29 % (6,957 milliards d'euros) des dépenses. Le budget des moyens financiers (BMF) — Hôpitaux représentait une part de 22 % (5,195 milliards d'euros) et 16 % (3,941 milliards d'euros) étaient affectés à d'autres dépenses.

M. Niesten attire l'attention sur la part des Maisons de repos-Soins-Patients chroniques, qui s'élève à présent à 15 % (3,588 milliards d'euros) mais dont il faudra certainement tenir compte à l'avenir. Une analyse des données des 15 dernières années révèle une forte hausse des dépenses pour les patients chroniques et les personnes âgées. Exprimées en pourcentage, ces dépenses sont celles qui ont connu la plus forte augmentation.

De même, les dépenses pour les médicaments exprimées en pourcentage augmentent plus que d'autres dépenses. L'expérience récente de l'introduction de médicaments de classe I et de médicaments orphelins requiert que l'on s'interroge sur notre modèle de sécurité sociale. Une des questions est de savoir quelle attitude adopter face aux coûts élevés des médicaments. De quelle manière peut-on réaliser durablement des investissements considérables dans le cadre des médicaments orphelins, par exemple, qui ne bénéficient qu'à un nombre relativement restreint de patients, tout en conservant une marge de manoeuvre pour des soins de santé de qualité pour l'ensemble de la population ?

M. Niesten illustre ses propos par un aperçu du coût annuel de traitement d'un patient au moyen d'un seul médicament : un traitement à l'Elaprase, médicament orphelin pour les patients atteints de déficits enzymatiques métaboliques, s'élève à près de 350 000 euros par an. Il est clair que le prix de ce médicament représente une part importante du coût total du traitement.

La question des thérapies innovantes doit être examinée notamment à la lumière de la problématique des médicaments orphelins. Il n'est pas question uniquement des coûts mais aussi de la définition de l'efficacité relative de ces médicaments. Où en sont nos connaissances à ce sujet ? Un médicament fait-il réellement plus de bien que de mal ? L'efficacité relative soulève des questions. L'efficacité est-elle bien réelle ? Il faut en outre disposer de données relatives à

jaar 1990 een beginpunt 100 wordt genomen, blijkt dat het BBP in 2010 eindigt op ongeveer 210, de uitgaven van het RIZIV komen op ongeveer 320 en die voor de geneesmiddelen op ongeveer 370. Dit illustreert dat de uitgaven ook moeten bekeken worden in functie van wat binnenkomt.

De totale uitgaven voor het RIZIV bedroegen in 2011 iets meer dan 24 miljard euro. Daarvan is 18 % (4,397 miljard euro) bestemd voor geneesmiddelen. De geneesheren en honoraria voor geneesheren blijven de grootste besteding en vertegenwoordigen 29 % (6,957 miljard euro). Het onderdeel financiële middelen (BFM) — Ziekenhuizen neemt 22 % (5,195 miljard euro) in. 16 % (3,941 miljard euro) wordt besteed aan andere uitgaven.

De heer Niesten vestigt de aandacht op het aandeel van Rusthuizen-Verpleging-Chronische patiënten, dat nu 15 % (3,588 miljard euro) bedraagt maar waar in de toekomst zeker rekening mee moet worden gehouden. Uit een analyse van de gegevens van de afgelopen vijftien jaar blijkt dat er een sterke stijging is van de besteding voor chronische patiënten en bejaarden. Procentueel zijn deze uitgaven het sterkst gestegen.

Ook de uitgaven voor geneesmiddelen stijgen procentueel gezien sterker dan andere uitgaven. De recente ervaring van de introductie van klasse I geneesmiddelen en weesgeneesmiddelen noopt tot het stellen van vragen over ons model van sociale zekerheid. Eén van de vragen is hoe om te gaan met de hoge kosten voor geneesmiddelen. Op welke manier kan heel veel geld blijvend geïnvesteerd worden in het kader van bijvoorbeeld weesgeneesmiddelen, die relatief weinig patiënten ten goede komen, en tegelijk ruimte gehouden worden voor kwalitatieve gezondheidszorg voor het geheel van de bevolking ?

Ter illustratie geeft de heer Niesten een overzicht van de jaarlijkse kost van een behandeling van één patiënt met één geneesmiddel : een behandeling met Elaprase, een weesgeneesmiddel voor patiënten met metabole enzymdeficiënties, bedraagt jaarlijks bijna 350 000 euro. Het is duidelijk dat de prijs van dit geneesmiddel een belangrijk aandeel heeft in de totale behandelingskost.

Vanuit de problematiek van de weesgeneesmiddelen wordt gekeken naar innoverende therapieën. Het gaat dan niet enkel over de kost, maar ook over de omschrijving van de relatieve werkzaamheid van deze middelen. Hoeveel staan we met de kennis daarvan ? Doet een geneesmiddel wel degelijk meer goed dan kwaad ? Er zijn vragen in verband met de relatieve doeltreffendheid. Is de werkzaamheid er wel degelijk ? Gegevens over doeltreffendheid moeten bovendien

l'efficacité, ce qui n'est pas toujours le cas lorsque le médicament vient d'être mis sur le marché. L'évaluation de l'avantage clinique pour les patients et la mesure du niveau d'innovation sont certainement des éléments importants.

Il ressort d'informations parues dans BMJ, un hebdomadaire médical britannique (1), qu'il existe différentes catégories d'innovations performantes. Une première catégorie se rapporte aux affections pour lesquelles il n'existe encore aucun traitement effectif. Une deuxième catégorie regroupe les innovations qui améliorent des thérapies existantes. Une troisième catégorie est constituée par les innovations qui mettent des traitements plus sûrs à disposition et, enfin, il y a les innovations qui simplifient les médicaments et en facilitent l'utilisation.

Selon le CIN, la valeur de l'innovation réside essentiellement dans le bénéfice clinique qu'elle représente pour le patient. L'intervenant dit craindre que l'on accorde trop d'attention à l'innovation technico-scientifique et théorique. Le CIN estime que ce qui importe pour le patient, c'est la plus-value thérapeutique («*therapeutic added value*»). Le remboursement du produit, sur la base de données de prix aussi transparentes que possible, ne pourra être envisagé qu'à partir du moment où cette plus-value est réelle. M. Niesten propose que le groupe de travail invite également le SPF Économie, puisque c'est lui qui fixe le prix des médicaments. Les prix donnent l'impression de manquer de transparence, et on ne sait pas toujours très bien sur la base de quels éléments ils sont fixés.

M. Van Hul expose plus avant le point de vue du CIN. Il part du constat qu'il existe une pression grandissante sur le budget des soins de santé. Il y a deux raisons à cela : d'une part, le vieillissement de la population et l'augmentation exponentielle du nombre de maladies chroniques et de malades chroniques, et, d'autre part, l'apparition sur le marché de prestations et de médicaments innovants mais très onéreux. Citons les médicaments oncologiques, les médicaments orphelins, les médicaments personnalisés et les implants, dont le coût est particulièrement élevé.

Il y a un exercice d'équilibre à réaliser et il n'est pas simple. En effet, d'une part, il faut faire preuve d'une solidarité responsable à l'égard des patients individuels se trouvant dans une situation exceptionnelle, parce qu'ils souffrent d'une maladie orpheline par exemple. D'autre part, il faut maintenir une base d'assurance solide pour tous de manière à ne pas mettre la solidarité en péril, et tout cela dans un contexte où les firmes pharmaceutiques ne font pas de cadeaux et où la structure des coûts des produits manque généralement de transparence.

beschikbaar zijn, en dat is niet altijd het geval bij vroege introductie. De beoordeling van klinisch voordeel voor de patiënten en de meting van het niveau van innovatie zijn zeker aandachtspunten.

Uit informatie van BMJ, een Brits medisch weekblad (1), blijkt dat er verschillende categorieën van succesvolle innovaties bestaan. Een eerste categorie zijn de aandoeningen waar nog geen effectieve behandeling voor bestaat. Een volgende categorie zijn verbeteringen van bestaande therapieën. Dan volgt het ter beschikking kunnen stellen van veiligere behandelingen en ten slotte eenvoudigere en gemakkelijker te gebruiken geneesmiddelen.

De waarde van innovatie ligt voor het NIC vooral in het klinisch voordeel voor de patiënt. Spreker is wat bezorgd dat de technisch-wetenschappelijke en theoretische vernieuwing teveel aandacht krijgt. Voor het NIC is de therapeutische meerwaarde («*therapeutic added value*») voor de patiënt van belang. Slechts als die meerwaarde er is kan gekeken worden naar terugbetaling, op basis van zo transparant mogelijke prijsgegevens. De heer Niesten stelt voor dat de werkgroep ook de FOD Economie uitnodigt, die de prijzen van geneesmiddelen vastlegt. Deze geven de indruk niet zeer transparant te zijn en het is niet steeds duidelijk welke elementen een rol spelen in de prijsbepaling.

De heer Van Hul vervolgt de uiteenzetting van het NIC. Hij vertrekt vanuit de vaststelling dat er een toenemende druk is op het budget van de gezondheidszorgen. Dit heeft twee grote redenen : de vergrijzing van de bevolking en de exponentiële toename van chronische zieken en chronische ziekten, en ook het verschijnen op de markt van innovatieve maar zeer dure verstrekkingen zoals medicatie voor oncologie, weesgeneesmiddelen, gepersonaliseerde geneesmiddelen en zeer dure implantaten.

Het systeem staat voor een zeer moeilijke evenwichtsoefening. Enerzijds moet het rekening houden met een verantwoorde solidariteit met individuele patiënten in een uitzonderlijke situatie, bv doordat ze een weesziekte hebben. Anderzijds speelt het behoud van een soliede verzekeringsbasis voor iedereen, zodat de solidariteit niet in het gevaar komt. Dit moet gebeuren in een omgeving waarin firma's het spel soms zeer hard spelen en de kostenstructuur van een product meestal weinig transparant is.

(1) BMJ, 30 janvier 2010, volume 340.

(1) BMJ, 30 januari 2010, Volume 340.

Les produits ATMP (« *Avancement Therapy Medicinal Products* » — médicaments de thérapie innovante) devront donc faire leurs preuves dans un marché où seules les véritables innovations bénéficieront encore de moyens financiers et qui imposera des choix de société entre plusieurs alternatives intéressantes. Il est clair en effet que toutes les innovations qui feront leur apparition sur le marché ne pourront pas être financées. Le remboursement aussi sera soumis à des conditions plus strictes et on sera amené dans certains cas à devoir trouver des moyens supplémentaires, y compris en dehors de l'assurance maladie-invalidité, surtout pour les aspects qui ne relèvent pas de l'AMI proprement dite, comme la recherche et les postes de travail.

Tous ces défis revêtent une ampleur encore plus grande lorsqu'il s'agit des produits ATMP, qui sont des prestations hybrides. Il en résulte que les instances existantes comme la CRM (Commission Remboursement des Médicaments) ou le CTI (Conseil technique des implants), ainsi que la structure de financement et de prise de décision en silo au sein de l'AMI ne sont pas vraiment adaptées à ce type de prestations. Les produits ATMP ont un potentiel de croissance énorme et un coût qui est à l'avenant. Pour évaluer les dossiers ATMP, il faut disposer aussi d'une grande expertise technique. Il y a en effet des intérêts autres qui entrent en jeu en l'espèce et qui dépassent le cadre de l'AMI, comme la recherche et l'emploi. Ces dossiers recouvrent des aspects nouveaux, notamment éthiques. En 2009, la « Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen » a publié un document qui aborde notamment la question du pouvoir de décision sur les cellules et les tissus (1). Les aspects éthiques comportent aussi un volet « *access to and exposure to* ». Il s'agit après tout de produits à propos desquels on ne dispose pas encore d'une expérience ni de connaissances approfondies. Pourtant, on les propose à des patients. Enfin, une spécificité des produits ATMP est le fait que, d'une part, ils relèvent d'une législation européenne et font l'objet d'un enregistrement au niveau européen mais que, d'autre part, il y a la possibilité de demander une dérogation hospitalière (« *hospital exemption* »), en dehors du cadre de la législation européenne, afin d'obtenir qu'au sein d'un hôpital déterminé, un médecin ait la responsabilité de travailler sur cette matière dans les limites d'une législation nationale.

Le fait qu'à l'avenir, les moyens financiers seront destinés uniquement aux véritables innovations suppose que l'on puisse faire la distinction entre les vraies innovations et les autres. Le rapport intitulé « *A call to make valuable innovative medicines accessible in the*

De ATMP's (« *Advanced Therapy Medicinal Products* ») moeten zich dus waarmaken in een markt waarin enkel nog middelen zullen zijn voor echte innovatie en waarin zich maatschappelijke keuzes opdringen tussen meerdere behartenswaardige alternatieven. Niet alles wat op de markt zal komen zal immers kunnen gefinancierd worden. Ook de terugbetaling zal steeds meer geconditioneerd zijn en soms zullen ook middelen buiten de ziekte- en invaliditeitsverzekering moeten gezocht worden, vooral voor die aspecten die geen zuivere ZIV -materie zijn, zoals *research* en arbeidsplaatsen.

Al deze uitdagingen worden uitvergroot rond de ATMP's, die hybride prestaties zijn en daardoor niet goed overeenstemmen met bestaande structuren zoals de CTG (Commissie tegemoetkoming geneesmiddelen), de TRI (Technische raad implantaten) en met de silostructuur van financiering en besluitvorming binnen de ZIV. ATMP's hebben een enorm groeipotentieel en een dito prijskaartje. Voor de beoordeling van ATMP-dossiers is er ook nood aan grote technische expertise. Er spelen andere belangen, zoals *research* en tewerkstelling die het ZIV-kader overschrijden. Er zijn nieuwe, ethische aspecten verbonden aan deze dossiers. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen heeft in 2009 een syllabus uitgebracht waarin bijvoorbeeld de zeggenschap over cellen en weefsels aan bod komt (1). Bij de ethische aspecten hoort ook « *access to and exposure to* ». Het gaat uiteindelijk over producten waarover nog niet zoveel ervaring en kennis bestaat. Toch bieden we ze aan patiënten aan. Ten slotte is er specifiek voor ATMP's de eigenaardigheid dat er enerzijds een Europese registratie en wetgeving bestaat, en anderzijds de mogelijkheid bestaat om buiten de Europese wetgeving een ziekenhuisuitzondering (« *hospital exemption* ») te krijgen, waarbij één ziekenhuis, één verantwoordelijke geneesheer, aan het werk is binnen een nationale wetgeving.

Stellen dat er enkel nog middelen zullen zijn voor echte innovatie veronderstelt natuurlijk dat een onderscheid kan gemaakt worden tussen echte en andere innovatie. Het rapport « *A call to make valuable innovative medicines accessible in the European*

(1) « Stevig in de Steigers. Kansen voor de regeneratieve geneeskunde in Nederland », Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (étude exploratoire réalisée sous la direction du Raad voor Medische Wetenschappen) 2009, 160 pages. Disponible (en néerlandais) à la page suivante : http://www.knaw.nl/Content/Internet_KNAW/publicaties/pdf/20091042.pdf.

(1) « Stevig in de Steigers. Kansen voor de regeneratieve geneeskunde in Nederland », Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (Verkenning uitgevoerd onder auspiciën van de Raad voor Medische Wetenschappen) 2009, 160 pagina's. Te consulteren (in het Nederlands) op volgende link : http://www.knaw.nl/Content/Internet_KNAW/publicaties/pdf/20091042.pdf.

European Union», *background report for the ministerial conference 23-24 september 2010* (1), qui a été publié durant la présidence belge de l'Union européenne, comporte un chapitre sur la mesure du degré d'innovation, dans lequel apparaissent des termes comme «*relative efficacy*» (efficacité relative), «*relative effectiveness*» (efficacité relative) et «*comparative effectiveness*» (efficacité comparée). M. Van Hul tient à renvoyer aussi à l'article intitulé «*Nice and new : appraising innovation*», paru dans l'édition du 30 janvier 2010 du BMJ. Celui-ci présente un modèle d'évaluation des «*véritables*» innovations. En résumé, on y précise que par «*innovation véritable*», il faut entendre une nouveauté totale qui représente un progrès par rapport à ce qui existe et qui constitue une avancée pour les patients. Pour cela, il faut disposer d'un instrument de mesure de l'utilité clinique, qui permette de déterminer la classe d'innovation du produit, le degré d'innovation ainsi que le nombre de qaly («*quality-adjusted life year*»- année de vie ajustée par sa qualité). Dans l'article, on considère qu'un qaly est un minimum, mais cela est évidemment sujet à discussion.

Il est clair que des choix de société s'imposent. Qui les fera? Il existe actuellement une CRM (Commission Remboursement des Médicaments), qui fonctionne bien; par ailleurs, le CTI (Conseil technique des implants) poursuivra désormais ses activités sous une autre dénomination, à savoir la «Commission de remboursement des implants et des dispositifs médicaux invasifs». Pour les dossiers relatifs aux ATMP, qui revêtent un aspect très technique, M. Van Hul est favorable à la création d'un conseil consultatif spécifique qui serait chargé de faire rapport à la CRM. Celui-ci devra certainement avoir une composition pluridisciplinaire. La CRM devra demander à son tour aux experts internes d'établir le dossier dans son intégralité, après quoi le dossier définitif pourra être soumis à l'assemblée plénière de la CRM.

L'Observatoire des maladies chroniques est un autre cénacle au sein de l'INAMI. Il se compose actuellement d'une section scientifique et d'une section consultative. La section scientifique réunit des représentants de l'INAMI, des universités, des médecins, des professions paramédicales et des mutualités. Comme l'Observatoire fonctionne avec des groupes de travail, la création d'un groupe de travail sur les ATMP est parfaitement envisageable. La section consultative, pour sa part, est composée de manière paritaire de représentants des organisations de patients et de représentants des organismes assureurs. L'avantage de ce type de structure est qu'elle permet de communiquer un certain nombre de suggestions et de points névralgiques dans une démarche *bottom-up*.

(1) Disponible à l'adresse suivante : http://www.riziv.fgov.be/information/all/studies/study-20100923-24/pdf/background_report_fr.pdf.

Union», *background report for the ministerial conference 23-24 september 2010* (1), dat uitgegeven werd ter gelegenheid van het Belgisch voorzitterschap van de Europese Unie, bevat een hoofdstuk over «*measuring the level of innovation*», waarin termen voorkomen als «*relative efficacy*», «*relative effectiveness*» en «*comparative effectiveness*». De heer Van Hul wenst ook te verwijzen naar het artikel «*Nice and new : appraising innovation*» dat verscheen in BMJ van 30 januari 2010. Dit laatste artikel geeft een mogelijk model voor de evaluatie van «*echte innovatie*». Samengevat zeggen zij dat echte innovatie nieuw is, beter dan wat bestaat en een stap vooruit betekent voor de patiënten. Daarvoor is een meetinstrument nodig van klinisch nut, dat de innovatieklasse meet, de graad van innovatie en tevens hoeveel qaly («*quality-adjusted life year*») dit oplevert. In het artikel wordt 1 qaly als een minimum geciteerd, maar dit is uiteraard een voorwerp van debat.

Het is duidelijk dat maatschappelijke keuzes zich opdringen. Wie zal die keuzes maken? Op dit ogenblik bestaat er een goed functionerende CTG (Commissie tegemoetkoming geneesmiddelen) en ook de TRI (Technische raad implantaten) zal in een nieuw jasje van start gaan als de Commissie Tegemoetkoming Implantaten en Invasieve Medische Hulpmiddelen. Voor dossiers betreffende ATMP's, die zeer technisch zijn, is de heer Van Hul voorstander van de oprichting van een specifieke adviesraad, die rapporteert aan de CTG. Dergelijke adviesraad zal waarschijnlijk multidisciplinair moeten samengesteld zijn. De CTG zal op zijn beurt aan de interne experts vragen om het dossier volledig op te stellen, waarna het definitieve dossier aan de plenaire CTG kan voorgelegd worden.

Een ander cenakel binnen het RIZIV is het Observatorium voor de chronische ziekten. Het bestaat momenteel uit een wetenschappelijke en een consultatieve afdeling. In de wetenschappelijke afdeling zetelen vertegenwoordigers van het RIZIV, van de universiteiten, van de geneesheren, de paramedici en van de mutualiteiten. Vermits het Observatorium werkt met werkgroepen, is het perfect mogelijk een werkgroep ATMP's op te richten. In de consultatieve afdeling zijn de patiëntenkoepels en de verzekeringsinstellingen paritair vertegenwoordigd. Het voordeel daarvan is dat een aantal suggesties en pijnpunten vanuit de basis naar boven kunnen komen.

(1) Te consulteren op volgende link : http://www.riziv.fgov.be/information/all/studies/study-20100923-24/pdf/background_report_nl.pdf.

Enfin, il existe, dans un certain nombre de pays, des forums citoyens, qui se distinguent des forums de patients. Les forums citoyens réunissent principalement des citoyens engagés qui s'efforcent d'apporter une réponse à un certain nombre de questions au sein d'un groupe sélectionné et pertinent et qui y mènent à ce sujet des débats de société. Les forums citoyens changent de composition afin d'éviter, au fil du temps, une professionnalisation de leurs membres. Le 30 septembre 2011, à l'occasion d'une journée d'étude, la Fondation Roi Baudouin a présenté le «National Institute for Clinical Excellence» (NICE) britannique (1). L'une des questions que l'on pourrait soumettre à de tels forums serait de savoir quels sont les développements les plus pertinents et quels sont les choix à faire.

Les mutualités sont conscientes que les firmes méritent un «retour sur investissement», lequel doit cependant rester raisonnable et justifié en ce sens que l'innovation doit être véritable et apporter une réelle plus-value. Vu la conjoncture et les défis qui nous attendent, il faudra exploiter l'ensemble des procédures et des ressources AMI existantes afin de réduire les coûts et d'encadrer les possibilités de remboursement.

L'une de ces possibilités actuelles réside dans le dispositif prévu à l'article 81 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001 (2). Cet article règle les modalités particulières d'une procédure qui permet à une firme, après un refus définitif opposé par la CRM, de demander à l'INAMI l'ouverture de négociations directes. Celles-ci sont menées par un groupe composé de manière spécifique, comprenant notamment un représentant des Affaires sociales, un représentant du Budget et trois représentants du comité de l'assurance, parmi lesquels un représentant des mutualités. Ce groupe peut se pencher sur les incertitudes, les questions en suspens, les adaptations devant encore être apportées, etc., en vue de parvenir à l'application d'un remboursement pour une période de trois ans. Pendant cette période d'essai, l'on pourrait également appliquer un prix adapté, étant entendu que la firme

Ten slotte bestaan er in een aantal landen burgerfora. Dit is nog iets anders dan patiëntenfora. Burgerfora verenigen vooral geëngageerde burgers die in een geselecteerde en relevante groep een aantal vragen toegespeeld krijgen en daar een maatschappelijk debat rond voeren. De burgerfora veranderen van samenstelling, zodat de personen die er deel van uit maken na verloop van tijd niet professionaliseren. Op 30 september 2011 stelde de Koning Boudewijnstichting tijdens een studiedag het Britse «*National Institute for Clinical Excellence*» (NICE) voor (1). Aan dergelijke fora zou gevraagd kunnen worden welke ontwikkelingen het meest relevant zijn en welke keuzes gemaakt moeten worden.

De mutualiteiten zijn er zich van bewust dat firma's «*return on investment*» verdienen. Het moet echter redelijk en verantwoord blijven. Verantwoord betekent dat de innovatie waardevol en echt moet zijn. Gezien de context en alles wat er op ons afkomt, zullen alle bestaande ZIV-procedures en middelen moeten aangewend worden om een beperking van de kosten te kunnen verwezenlijken en de toegangsmogelijkheden tot de terugbetaling te begeleiden.

Eén van die bestaande mogelijkheden is de regeling bepaald door het artikel 81 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 (2). Dit artikel bevat de nadere regels voor een systeem waarbij na een definitieve weigering op CTG-niveau, de firma het RIZIV kan vragen rechtstreekse onderhandelingen te voeren. Deze gebeuren door een specifiek samengestelde groep met de vertegenwoordiger van sociale zaken, die van het budget en drie vertegenwoordigers van het verzekeringscomité, waarbij ook de mutualiteiten. De groep kan kijken naar de onzekerheden, de nog bestaande vragen, welke aanpassingen nog moeten gebeuren en dergelijke, om tot terugbetaling te komen voor een periode van drie jaar. Tegelijk kan voor deze proefperiode een aangepaste prijs worden bedongen, waarbij de firma over het algemeen haar eigen gevraagde faciale prijs kan behouden maar er toch

(1) Voir le rapport concernant cette journée : <http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/Files/Verslag/KBS%20Echo%20publicatie%20FR.pdf>. Une liste des activités de la Fondation Roi Baudouin sur le thème de la participation du patient dans les soins de santé et la politique de santé, peut être consultée à l'adresse suivante : <http://www.kbs-frb.be/otheractivity.aspx?id=293883&langtype=2060>.

(2) Articles 81 à 85 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, insérés par l'arrêté royal du 11 février 2010 modifiant l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques.

(1) Een verslag van deze dag zie volgende documenten : <http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/Files/Verslag/KBS%20Echo%20publicatie%20NL.pdf>. Voor een overzicht van de activiteiten van de Koning Boudewijnstichting inzake patiënt-enparticipatie in gezondheidszorg en gezondheidsbeleid zie volgende link : <http://www.kbs-frb.be/otheractivity.aspx?id=293883&langtype=2067>.

(2) Artikelen 81 tot 85 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, ingevoegd bij koninklijk besluit van 11 februari 2010 tot wijziging van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.

pourrait dans l'ensemble maintenir le prix facial qu'elle souhaite mais que le prix payé serait quand même inférieur au prix facial.

La procédure prévue à l'article 81 a déjà été utilisée pour le ChondroCelect. La période de trois ans imposée par l'article 81 sera probablement insuffisante pour un certain nombre d'ATMP. L'article 81 devra également être encadré davantage. M. Van Hul rappelle la nécessité d'une expertise spécifique et donc d'un organe consultatif. La structure des coûts doit être plus transparente. Le SPF Économie devrait également disposer de davantage de données. Actuellement, on a l'impression que le prix accordé par le SPF Économie n'est pas toujours fondé.

Une autre possibilité dans le cadre de l'AMI concerne spécifiquement les implants. L'article 35 (1) de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 prévoit que les implants de catégorie 5 peuvent être remboursés pendant une période déterminée moyennant le respect de certaines conditions fixées par la loi.

L'article 56, § 2, de la loi AMI (2) prévoit un recours aux fonds propres de l'INAMI pour le remboursement de traitements expérimentaux. En ce qui concerne les médicaments, l'article 56 a par exemple été appliqué à l'herceptine, à l'Avastin et à la thérapie cellulaire dentritique.

M. Van Hul se réfère enfin au Fonds spécial de solidarité. Le fonds a été conçu pour des situations tout à fait exceptionnelles qui méritent une attention particulière, auxquelles le législateur n'aurait logiquement pas pu penser. Le système s'est cependant étendu au fil du temps. Des firmes essaient souvent de profiter de ce fonds pour entrer dans le système. Force est de constater que certaines demandes actuelles ne visent pas autre chose qu'un accès précoce (« *early access* ») ou une utilisation non enregistrée (« *off-label* ») de médicaments très onéreux. Il est impossible de continuer à payer le prix demandé par la firme, notamment parce qu'il n'y a plus aucun frein dans ce cas ni aucun incitant à continuer d'utiliser les canaux habituels et à adresser directement la demande à la CRM. Par le biais du fonds de solidarité, il existe néanmoins un projet pour les besoins médicaux non satisfaits, l'accès précoce et l'utilisation non enregistrée. Un certain nombre de demandes relatives à des ATMP seront probablement également introduites par ce canal.

(1) Article 35 de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités.

(2) Article 56 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités coordonnée le 14 juillet 1994, inséré par la loi du 10 août 2001 portant des mesures en matière de soins de santé.

minder betaald wordt dan wat de faciale prijs voorspiegelt.

De procedure via artikel 81 werd al gebruikt voor het middel ChondroCelect. Waarschijnlijk zal de periode van drie jaar die artikel 81 oplegt, voor een aantal ATMP's onvoldoende zijn. Het artikel 81 zal ook meer moeten begeleid worden. De heer Van Hul herhaalt de nood aan een specifieke expertise, en dus de nood aan een adviesorgaan. Er is nood aan meer transparantie van de kostenstructuur. Ook de FOD Economie zou over meer gegevens moeten beschikken. Momenteel bestaat de indruk dat de prijs die de FOD Economie toekent, niet altijd onderbouwd is.

Een andere mogelijkheid binnen het ZIV handelt specifiek over implantaten. Artikel 35 (1) van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 bepaalt dat implantaten van categorie 5 gedurende een bepaalde periode terugbetaald kunnen worden mits wettelijk vastgelegde voorwaarden.

Artikel 56, § 2, van de ZIV-wet (2) doet beroep op de eigen fondsen van het RIZIV voor de terugbetaling van experimentele middelen. Voor de geneesmiddelen werd artikel 56 bijvoorbeeld toegepast voor herceptine, voor Avastin en voor dendritische celtherapie.

Ten slotte verwijst de heer Van Hul nog naar het Bijzonder Solidariteitsfonds. Het fonds is ontworpen voor zeer uitzonderlijke, behartenswaardige situaties, waar de wetgever logischerwijze niet aan had kunnen denken. Na verloop van tijd breidde het systeem echter uit. Firma's proberen vaak om via dit fonds in het systeem binnen te breken. Sommige huidige aanvragen kunnen niet anders dan beschouwd worden als een « *early access* » of een niet-geregistreerd (« *off-label* ») gebruik voor zeer dure geneesmiddelen. Het is onmogelijk de door de firma gevraagde prijs te blijven betalen, vooral ook omdat in dat geval geen enkele rem meer bestaat en er geen stimulans meer is om de gebruikelijke kanalen te blijven bewandelen en de vraag rechtstreeks te stellen aan de CTG. Via het solidariteitsfonds bestaat wel een project voor « *unmet medical needs* », voor « *early access* » en voor niet-geregistreerd gebruik. Waarschijnlijk zullen een aantal aanvragen voor ATMP's ook via dit kanaal verschijnen.

(1) Artikel 35 van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen.

(2) Artikel 56 van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, ingevoegd door de wet van 10 augustus 2001 houdende maatregelen inzake gezondheidszorg.

Au passage, M. Van Hul pose la question de savoir si le prix des ATMP doit rester très élevé pendant longtemps en cas d'indications non orphelines.

La question se pose aussi de savoir si dans le calcul du montant du remboursement, il ne doit pas également être tenu compte d'éléments extérieurs à l'AMI, tels que la recherche et l'emploi. L'article du NICE est très clair à ce sujet : il estime qu'il ne faut pas le faire. Tout ce qui relève de l'AMI, tout ce qui est destiné au patient, doit être financé par des fonds réservés à l'AMI. Tout ce qui peut avoir des incidences favorables dans d'autres domaines doit être financé par d'autres fonds, par exemple un fonds d'innovation.

Les groupes cibles des ATMP sont porteurs d'un message clair à l'égard des responsables politiques : ils les exhortent à être attentifs aux pathologies spécifiques et rares. Selon M. Van Hul, il faut toutefois veiller à ne pas verser dans la surprotection et à ne pas accorder une attention démesurée à ces groupes cibles auxquels les firmes s'intéressent peu. Cela induit un risque de recherche sélective, principalement dans le cas des ATMP. En effet, si les firmes bénéficiaient de très nombreux incitants pour mener des recherches dans des niches très spécifiques, elles ne développeraient plus d'ATMP destinés à des groupes importants de la population. Un équilibre raisonnable doit être trouvé.

2. EXPOSÉ DE MME KATELIJNE DE NYS, PRÉSIDENTE DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS

Mme De Nys précise qu'elle n'a pas eu beaucoup de temps pour mettre son texte en concordance avec l'INAMI. Elle remercie deux experts, M. Van de Castele, expert auprès de l'INAMI, et M. Arickx, secrétaire de la CRM, pour les transparents mis à disposition. Le regard critique que l'intervenante formule à la fin de son exposé est présenté à titre personnel.

Mme De Nys travaille à la KULeuven, où elle enseigne la pharmacologie et dirige le Clinical Trial Center. Elle est aussi présidente de la CTG à titre accessoire. Elle est radiothérapeute oncologue de formation.

Un article publié dans la revue *Nature Drug Discovery* (1) a récemment fait le point sur les dernières évolutions des recherches en cours. Il met en lumière un important renversement de perspective : auparavant, la recherche et développement de nouveaux médicaments se focalisait principalement sur la région cardio-vasculaire (statines et antihypertenseurs), mais à présent, elle a effectué un virage à 180° et c'est l'oncologie qui se taille la part du lion.

In de rand stelt de heer Van Hul de vraag of de prijs van ATMP's bij niet-weesindicaties lange tijd zeer hoog moet blijven.

Ook is er de vraag of de ZIV bij de prijszetting van de terugbetaling ook rekening moet houden met niet-ZIV argumenten, zoals research en tewerkstelling. In het artikel van NICE is men daar zeer kort over : dit moet niet. Al wat ZIV-materie is, al wat voor de patiënt bestemd is, moet met ZIV-gelden gefinancierd worden. Al wat andere gunstige neveneffecten heeft, moet via andere fondsen gefinancierd worden, bijvoorbeeld een innovatiefonds.

De doelgroepen voor ATMP's hebben een duidelijke opdracht voor het beleid : geef aandacht aan specifieke en zeldzame pathologieën. Volgens de heer Van Hul moet er echter over gewaakt worden dat er niet te sterk gestuurd wordt naar concurrentiearme doelgroepen en naar overprotectie. Dit houdt het gevaar in van selectieve research, vooral bij ATMP's. Als de firma's immers heel veel incentives zouden krijgen om in zeer kleine niches onderzoek te voeren, zullen er geen ATMP's komen voor grote groepen van de bevolking. Er moet een redelijk evenwicht gevonden worden.

2. UITEENZETTING DOOR MEVROUW KATELIJNE DE NYS, VOORZITSTER VAN DE COMMISSIE TEGEMOETKOMING GENEESMIDDELEN

Mevrouw De Nys verduidelijkt dat zij over weinig tijd beschikte om haar tekst af te stemmen met het RIZIV. Zij dankt twee experts, de heer Van de Castele, expert bij het RIZIV en de heer Arickx, secretaris van de CTG, die haar slides ter beschikking stelden. De bedenkingen die spreekster formuleert aan het einde van haar uiteenzetting, doet zij ten persoonlijke titel.

Mevrouw De Nys werkt aan de KULeuven, waar zij farmacologie doceert en het *Clinical Trial Center* leidt. In bijberoep is ze voorzitter van de CTG. Van opleiding is zij radiotherapeut oncologue.

In een artikel in *Nature Drug Discovery* (1) werden de recente evoluties van de pijlpijn aangegeven. Daaruit blijkt dat een belangrijke ommekeer heeft plaatsgevonden : vroeger situeerde onderzoek en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zich vooral in het cardio-vasculaire gebied (statines en antihypertensiva), nu is dit volledig omgeslagen en steekt oncologie er met kop en schouders bovenuit.

(1) *Nature Drug Discovery* 2012; 11 :17-18 et 435-436.

(1) *Nature Drug Discovery* 2012;11 :17-18 en 435-436.

L'article se penche sur ce sujet et se demande si ce domaine sera bientôt saturé. À cet égard, Mme De Nys peut parfaitement se rallier au point de vue défendu par les précédents intervenants parce qu'il y a de très nombreux ATMP dans ce secteur. Cependant, l'article n'est pas vraiment concluant.

L'oncologie peut être scindée en une multitude de sous-sections, si bien qu'il est possible de définir des indications orphelines pour plusieurs domaines. Il est aussi possible pour certaines de ces indications de s'orienter vers une médecine plus personnalisée, ce qui a déjà été abordé. Le champ d'application de l'oncologie est très vaste.

Les recherches dans le domaine du système nerveux central se focalisent surtout sur la maladie d'Alzheimer et la dépression.

En ce qui concerne les médicaments orphelins, on peut également constater que l'oncologie est le principal domaine de recherche, même si l'article précité considère déjà le cancer et la leucémie comme des domaines à part. À eux deux, ils concentrent le maximum d'attention, au détriment d'autres affections.

Il est aussi important de considérer les perspectives de réussite de la commercialisation des produits en cours d'élaboration. Il s'avère qu'entre 2002 et 2008, la probabilité de succès de produits qui se trouvent par exemple en Phase 3 a augmenté. Si l'on extrapole ce constat jusqu'à aujourd'hui, l'on peut de nouveau constater une augmentation. Compte tenu de ces chiffres et si en plus, on tient compte du fait que les chances de réussite des produits en cours d'élaboration sont aujourd'hui bien plus importantes qu'auparavant, on ne peut que s'attendre à une augmentation du nombre de lancements de nouveaux produits. Actuellement, environ vingt-cinq nouveaux produits sont commercialisés chaque année. D'après l'article publié dans *Nature Drug Discovery*, il est vraisemblable que ce nombre passera à trente-cinq dès 2016. En effet, les chercheurs se focalisent de plus en plus sur les groupes cibles les plus prometteurs, autrement dit moins hasardeux pour les firmes pharmaceutiques. En outre, il y a tout simplement davantage de produits en cours d'élaboration. Il faudra donc bien réfléchir à la manière de gérer cette nouvelle approche.

Pourquoi certains produits échouent-ils en phase intermédiaire ou en phase finale 3 ? Dans le secteur de l'innovation, une analyse des risques d'échec montre que dans deux cas sur trois, l'échec est dû à un manque d'efficacité et dans un cas sur cinq à des problèmes de sécurité. Il est intéressant d'identifier les causes des échecs car l'évolution actuelle est telle que chaque firme tente d'obtenir le plus rapidement possible une autorisation provisoire et un remboursement pour ses produits. Les taux d'échec montrent cependant qu'il faut quand même un minimum d'efficacité et de données de sécurité pour qu'une décision de remboursement soit

Het artikel debatteert hierover en stelt zich de vraag of dit domein binnenkort verzadigd zal geraken. Mevrouw De Nys kan hierover goed aansluiten bij de vorige sprekers, omdat er heel veel ATMP's in dat domein zijn. Het artikel is echter niet echt conclusief.

De oncologie kan opgesplitst worden in heel veel schijfjes zodat het voor meerdere domeinen mogelijk is weesindicaties te definiëren. Het is voor een aantal van deze indicaties ook mogelijk naar een meer gepersonaliseerde geneeskunde te gaan, wat ook al aan bod kwam. Oncologie is ontzettend breed.

De onderzoeken in het kader van het centraal zenuwstelsel voeren vooral onderzoek naar Alzheimer en depressie.

Ook bij de weesgeneesmiddelen kan vastgesteld worden dat oncologie het grootse onderzoeks domein, zelfs al behandelt *Nature* kanker en bloedkanker als aparte gegevens. Samengeteld zouden zij een gigantisch overwicht halen tegenover andere aandoeningen.

Ook belangrijk is de waarschijnlijkheid op succes op de markt voor producten die in de pijnpijn zitten. Daaruit blijkt dat de waarschijnlijkheid op succes voor bijvoorbeeld producten in Fase 3, tussen 2002 en 2008 toegenomen is. Wordt dit doorgetrokken naar vandaag, dan kan weer een stijging worden vastgesteld. Als de cijfers in rekening worden gebracht en je bovendien rekening houdt met het feit dat de kans op slagen voor producten in de pijnpijn momenteel veel groter is dan vroeger, dan kan je enkel een toename van het aantal lanceringen van nieuwe producten verwachten. Momenteel komen er jaarlijks ongeveer vijftientig nieuwe producten op de markt. Op basis van het artikel in *Nature* kan gesteld worden dat dit in 2016 zal stijgen tot vijfendertig nieuwe producten. Er wordt nu immers veel meer gefocust op doelgroepen die meer kans bieden op succes en de firma's dus meer op zeker spelen. Bovendien zijn er gewoon meer producten in de pijnpijn. Er zal dus goed nagedacht moeten worden hoe hiermee om te gaan.

Waarom falen producten bij submittie of in eindfase 3 ? Uit een analyse van het faalrisico in innovatie blijkt dat dit in tweederde van de gevallen komt door een gebrek aan doeltreffendheid en in éénvijfde van de gevallen door veiligheidsproblemen. Het is interessant te weten waarom gefaald wordt, omdat er een evolutie plaatsvindt naar een systeem waarbij iedereen zo snel mogelijk zijn producten voorlopig wil laten goedkeuren en terug laten betalen. De faalcijfers geven echter aan dat er toch een minimum aan doeltreffendheid en veiligheidsgegevens mogen bestaan vooraleer er een beslissing tot terugbetaling komt. De prijzen

prise. Il est vrai que les prix sont très élevés et qu'il faut malgré tout prendre en compte le fait que le rapport risques avantages peut encore évoluer à un stade ultérieur à cause de nouveaux problèmes, par exemple des problèmes de sécurité ou l'absence d'efficacité au sein de populations plus importantes que les échantillons réduits utilisés dans les études cliniques.

La procédure de remboursement impose comme première étape une évaluation (« *assessment* »). Mme De Nys souligne que les évaluations en vue d'obtenir une autorisation de remboursement ou une autorisation d'enregistrement sont totalement différentes. Pour un remboursement, toutes les données disponibles au moment de la demande sont vérifiées, alors que ce n'est pas le cas pour un enregistrement. La Commission de remboursement des médicaments formule ensuite un avis, que le ministre peut suivre ou ne pas suivre. Le ministre des Affaires sociales prend enfin une décision après avoir obtenu l'accord du ministre du Budget.

Cinq critères de remboursement sont appliqués pour les médicaments innovants. Il s'agit de la valeur thérapeutique (relative), du prix par rapport à celui de médicaments alternatifs, de la nécessité et du positionnement dans la pratique médicale, de l'incidence budgétaire et enfin du rapport coût/efficacité. Mme De Nys observe qu'il n'est pas toujours simple de déterminer quand un médicament peut être considéré comme innovant car plusieurs facteurs entrent en ligne de compte.

La valeur thérapeutique (relative) peut avoir un rapport avec l'efficacité, les effets secondaires, l'applicabilité ou le confort d'utilisation. Pour certains patients, un médicament qui permet de ne prendre qu'une dose par jour au lieu de cinq ou six par exemple peut être considéré comme innovant. La comparaison se fait toujours avec des alternatives pertinentes.

Le prix est évidemment un facteur important qui doit être comparé avec le prix de produits alternatifs. Pour pouvoir accepter un supplément de prix pour un produit, il faut d'abord accepter que le produit présente une plus-value qui le justifie. La discussion revient toujours à la même question : qu'est-ce qu'une plus-value et sur quelle base accepte-t-on une plus-value ? Il s'agit d'un débat très complexe qui, de surcroît, évolue. Il importe de le mener le plus objectivement possible.

En ce qui concerne la nécessité et la pratique, l'on peut constater une grande différence entre l'enregistrement, d'une part, et le remboursement, d'autre part, ainsi qu'entre ce que prouvent les études cliniques et ce qu'il est permis d'attendre concrètement d'un produit. Il faut assurément aussi en tenir compte pour le remboursement.

zijn immers enorm en er moet toch rekening gehouden worden met het feit dat de benefit/risk verhouding in een laat stadium kan wijzigen omwille van nieuwe problemen zoals veiligheidsproblemen of gebrek aan werkzaamheid in « grotere » populaties dan de beperkte doelgroep in klinische studies.

Het proces voor terugbetaling vergt als eerste stap een evaluatie of inschatting (« *assessment* »). Mevrouw De Nys benadrukt dat een evaluatie voor terugbetaling totaal anders is dan een evaluatie voor registratie. Bij terugbetaling wordt ook gekeken naar alles wat al beschikbaar is op dat moment, wat bij registratie niet het geval is. Daarna formuleert de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen een advies, dat de minister al dan niet volgt. De minister van Sociale Zaken neemt ten slotte een beslissing, na akkoord van de minister voor het budget.

Voor innovatieve geneesmiddelen worden vijf criteria voor terugbetaling gehanteerd. De vijf gebruikte criteria zijn; (relatieve) therapeutische waarde; prijs, vergeleken met alternatieven; noodzaak en plaats in de praktijk; budgetimpact en ten slotte kosten-effectiviteit. Mevrouw De Nys merkt op dat het niet steeds duidelijk is wanneer een geneesmiddel als innovatief kan beschouwd worden, verschillende factoren spelen hierin mee.

De (relatieve) therapeutische waarde kan te maken hebben met werkzaamheid/doeltreffendheid, nevenwerkingen, toepasbaarheid of gebruikscomfort. Voor bepaalde patiënten kan een middel dat ervoor zorgt dat ze maar één keer per dag een dosis moeten krijgen in plaats van vijf of zes keer per dag bijvoorbeeld als innovatief beschouwd worden. Er wordt steeds vergeleken met relevante alternatieven.

Natuurlijk is de prijs een belangrijke factor. Die moet vergeleken worden met de alternatieven. Om een meerprijs van een product te kunnen aanvaarden moet je in de eerste plaats aanvaarden dat dat product een meerwaarde heeft en dat er omwille van die meerwaarde een hogere prijs kan worden aanvaard. De discussie komt altijd neer op dezelfde vraag : wat is een meerwaarde en op basis waarvan accepteren we een meerwaarde ? Dit is een heel moeilijk debat dat bovendien evolueert. Het is belangrijk dit zo objectief mogelijk te voeren.

Ook bij de noodzaak en plaats in de praktijk kan een groot verschil worden vastgesteld tussen registratie enerzijds en terugbetaling anderzijds, tussen wat klinische studies aantonen en wat je van een product kan verwachten in de praktijk. Daar moet bij terugbetaling zeker ook rekening mee gehouden worden.

Quant à l'impact budgétaire, il est toujours intéressant de constater que la manière dont la firme pharmaceutique présente les choses est toujours très différente du point de vue de l'INAMI. Globalement, la vérité se situe toujours à mi-chemin entre les deux.

Le rapport coût-efficacité n'est pas seulement un débat très complexe du point de vue social; il est aussi très difficile à objectiver. Combien est-on prêt à payer pour quelle plus-value? Cela varie aussi très fort en fonction de l'indication et pourtant il faut essayer de continuer à se baser sur un certain nombre de critères.

Mme De Nys termine son exposé par quelques considérations personnelles. Elle estime qu'il est extrêmement important d'évaluer le plus objectivement possible la plus-value d'un produit. Il faut en tout cas être attentif à d'éventuels conflits d'intérêts, qu'il faut éviter autant que possible. Le Conseil supérieur de la Santé a émis un avis en la matière (1). Selon l'intervenante, il faut continuer à se pencher sur cet aspect, ce qui peut d'ailleurs très bien se faire au Sénat. L'évaluation objective des médicaments est en effet cruciale et il faut continuer à garantir la transparence qui préside à l'élaboration de cette évaluation.

Le Sénat peut assurément contribuer aussi à fixer les véritables nécessités en la matière. Qu'est-ce que la société juge nécessaire? De quoi la population a-t-elle besoin? Cela reste dans un certain sens une décision politique, qui doit être soutenue par de très bonnes directives nationales. Il serait extrêmement intéressant de disposer de bonnes directives nationales. Il existe de nombreuses directives internationales, mais la situation est différente d'un pays à l'autre, raison pour laquelle le remboursement reste une matière nationale. Souvent, il n'y a pas de directives nationales sur lesquelles se baser. Il existe en revanche des organisations professionnelles et l'on a sans nul doute davantage besoin d'associations professionnelles indépendantes et scientifiquement sérieuses, qui soient en mesure d'émettre des directives pouvant servir de base pour la prise de décisions. Ces associations ne doivent évidemment pas être concernées par des conflits d'intérêts et elles doivent fonctionner dans la transparence.

Mme De Nys n'est pas en mesure de fournir une réponse à la question du prix. Il s'agit d'un débat très difficile, qui évolue en fonction des marges budgétaires disponibles. L'intervenante estime qu'une fixation des prix au niveau européenne pourrait être une bonne chose. L'Europe pourrait parfois apporter une assistance en matière d'interchangeabilité par exemple. De telles directives permettraient aussi d'être plus contrai-

Wat betreft de budgetimpact is het steeds interessant om vast te stellen dat de voorspellingen gegeven door de firma altijd totaal anders zijn dan de voorspellingen door het RIZIV. Globaal zit de waarheid altijd ergens tussen beide in.

De kosten-effectiviteit is niet alleen een heel moeilijk maatschappelijk debat, maar ook een heel moeilijk te objectiveren debat. Hoeveel willen we betalen voor welke meerwaarde? Ook dit wisselt enorm in functie van de indicatie en toch moet je proberen je op een aantal criteria te blijven baseren.

Mevrouw De Nys beëindigt haar uiteenzetting met enkele persoonlijke bedenkingen. Zij meent dat het uitermate belangrijk is om zo objectief mogelijk te evalueren welke meerwaarde een product heeft. Er moeten zeker aandacht besteed worden aan mogelijke belangenconflicten, die zoveel mogelijk vermeden moeten worden. De Hoge Gezondheidsraad heeft hierover een advies uitgebracht (1). Aan dit aspect moet volgens spreekster nog verder gewerkt worden, wat trouwens ook hier in de Senaat kan gebeuren. Objectieve beoordeling van geneesmiddelen is immers cruciaal en de transparantie in het opstellen van dergelijk oordeel moet gevrijwaard blijven.

De Senaat kan zeker ook helpen bij het bepalen van de definitie van wat echt nodig is. Wat vind de maatschappij nodig, wat heeft de bevolking nodig? Dit blijft in zekere zin een politieke beslissing, die gesteund moet worden door heel goede nationale richtlijnen. Het zou uitermate interessant zijn goede nationale richtlijnen te hebben. Er zijn veel internationale richtlijnen, maar de situatie is in elk land anders, wat de reden is waarom terugbetaling een nationale aangelegenheid blijft. Vaak zijn er echter geen nationale richtlijnen die als basis kunnen dienen. Er zijn wel beroepsorganisaties en er is ongetwijfeld meer nood aan onafhankelijke, wetenschappelijk gefundeerde beroepsverenigingen. Die kunnen dan richtlijnen uitschrijven die als basis kunnen dienen voor het nemen van beslissingen. Uiteraard moeten ook dergelijke verenigingen vrij zijn van belangenconflicten en moet de werking ervan transparant verlopen.

Op de vraag welke prijs men hiervoor over heeft kan mevrouw De Nys enkel het antwoord schuldig blijven. Dit is een heel moeilijk debat en het evolueert in functie van hoeveel geld er ter beschikking is. Een Europese setting kan volgens spreekster zeker helpen. Vanuit Europa zou er soms hulp mogen komen over bijvoorbeeld uitwisselbaarheid. Dergelijke richtlijnen zouden ook nationaal kunnen helpen om bepaalde

(1) Publication du Conseil supérieur de la santé, n° 8891, «Position du Conseil supérieur de la santé relative à la problématique de la déclaration des intérêts et de la gestion des conflits d'intérêts des experts actifs dans les organes d'avis scientifiques», 7 novembre 2012.

(1) Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8891, «Standpunt van de Hoge Gezondheidsraad inzake de problematiek van het verklaren van belangen en het beheer van belangenconflicten van deskundigen actief in wetenschappelijke adviesorganen», 7 november 2012.

gnant sur certains points au niveau national. En outre, Mme De Nys estime que l'INAMI et ses pendants dans d'autres pays devraient collaborer avec l'EMA en vue de l'intégration d'un certain nombre de paramètres qu'ils jugent importants dans les essais cliniques réalisés en vue de l'enregistrement. Une série de notions fondamentales, telles que la pharmaco-économie et la qualité de la vie, pourraient en effet être facilement réunies dans le cadre des grandes études de phase 3.

Enfin, Mme De Nys ne peut que souligner l'importance de la prévention et de l'éducation, bien qu'elles ne relèvent pas du fédéral. Le diabète de type 2, par exemple, constitue un gouffre financier alors qu'une bonne éducation à l'école permettrait d'éviter bien des problèmes et des dépenses.

3. ÉCHANGE DE VUES

Une sénatrice dit rester quelque peu sur sa faim sur la question du rôle du SPF Économie dans la fixation des prix. Elle a en effet l'impression que tout n'a pas encore été dit à ce sujet et elle aimerait en savoir davantage encore sur la non-transparence de la fixation des prix. L'intervenante sait que le SPF Économie fixe le prix de tous les médicaments et pas seulement des médicaments innovants qui sont au centre des discussions du groupe de travail. Aujourd'hui, il importe toutefois de clarifier ce problème.

M. Niesten va s'efforcer ici de fournir une réponse. Avant le lancement de la procédure de remboursement ou concomitamment à celui-ci, une demande de fixation de prix est introduite auprès de la Commission des prix des spécialités pharmaceutiques du SPF Économie. L'impression qui ressort de l'examen des dossiers relatifs à de telles demandes de fixation de prix est que le coût économique réel n'est pas pris comme élément de départ. On regarde en fait au préalable quelle est la valeur du médicament sur le marché et on cherche à la maximiser. Telle est du moins l'impression qu'ont les mutualités. On ne dit nulle part quels sont les différents facteurs qui entrent en jeu dans le mécanisme économique de fixation du prix d'un produit ni à hauteur de quel pourcentage. C'est là précisément qu'il y a une lacune.

La sénatrice demande si le secteur pharmaceutique se livre à un travail de lobbying.

M. Niesten, qui siège à la Commission des prix, indique que les mutualités n'ont en tout cas pas à se plaindre de ce genre de pratiques. Elles s'y montrent hermétiques et entendent se baser uniquement sur les données que les firmes leur communiquent et qui se limitent à celles demandées par le SPF Économie. Maintenant, si l'on entend par lobbying le fait d'exercer des pressions, alors on peut dire qu'il y a effectivement des cas où cette pratique est bien réelle;

zaken meer op te leggen. Bovendien meent mevrouw De Nys dat de RIZIV's van ons land en andere landen zouden moeten samenwerken met EMA om een aantal voor hen belangrijke parameters te laten opnemen in de klinische testen die voor registratie gevoerd worden. Een aantal basisbegrippen, zoals farmaco-economische en *quality of life*, kan eigenlijk gemakkelijk verzameld worden tijdens de grote fase 3 studies.

Ten slotte kan mevrouw De Nys niet anders dan wijzen op het belang van preventie en educatie, alhoewel dit geen federale materie is. Zo is bijvoorbeeld type-2 diabetes een geldverslindend domein, terwijl een goede educatie op school misschien veel miserie en uitgaven kan voorkomen.

3. GEDACHTEWISSELING

Een senator blijft wat op haar honger betreffende de rol van de FOD Economie voor het vastleggen van de prijzen. Zij heeft de indruk dat hierover nog niet alles werd gezegd en zou graag nog meer informatie krijgen over de niet-transparantie van de prijsbepaling. Spreekster beseft dat de FOD Economie de prijs bepaalt van alle geneesmiddelen, en niet enkel van de innovatiemiddelen die het onderwerp zijn van deze werkgroep. Het is echter belangrijk vandaag duidelijkheid te krijgen over dit probleem.

De heer Niesten zal trachten hier een antwoord op te formuleren. Voordat de procedure terugbetaling kan in gang gezet worden of samen met het in gang zetten van deze procedure, loopt ook een aanvraag voor een prijs bij de Prijzencommissie voor de Farmaceutische specialiteiten bij de FOD Economie. In de dossiers over die prijsaanvraag heb je niet de indruk dat er uitgegaan wordt van een reëel deel van economische kost. Er wordt eerder al gekeken naar wat de waarde is van het geneesmiddel op de markt en hoe die zo hoog mogelijk kan gemaakt worden. Dat is althans de indruk die de mutualiteiten hebben. Er wordt nergens een aandeel vermeld van de verschillende factoren die in het economische proces hun belang hebben om een prijs toe te kennen aan een product. Het is precies dat dat ontbreekt.

De senator vraagt of er gelobbyd wordt door de farmaceutische sector.

Volgens de heer Niesten, die zelf in de prijzencommissie zetelt, hebben de mutualiteiten daar in elk geval geen last van. Zij houden deze poort ook heel bewust toe en willen zich enkel en alleen baseren op gegevens die door de firma's zelf aangeleverd worden. Die beperken zich tot hetgeen wat door de FOD Economie wordt gevraagd. Versta je onder lobbying echter het uitoefenen van druk, dan bestaat soms inderdaad de indruk dat in dossiers of in begeleidende brieven die

en effet, dans certains dossiers ou dans les lettres qui y sont jointes, il arrive que l'on évoque l'emploi et les activités économiques et que l'on insiste sur les répercussions que la non-attribution d'un prix donné pourraient avoir dans ce secteur.

M. Nelis, représentant du CIN, apporte quelques précisions à ce sujet et donne un exemple qui concerne les médicaments orphelins dont le coût pour un patient peut quelquefois atteindre 400 000 euros par an. Un prix est proposé, mais on ignore totalement de quelle manière il est fixé. Il semble que l'existence d'une niche déterminée ou la rareté soit déjà un argument en soi pour maximiser le prix. Le CIN se demande pourquoi ce prix est si élevé. On ne sait absolument pas sur quels éléments le SPF Économie se base pour fixer un prix. Cette absence d'informations est un problème majeur pour la CRM.

M. Niesten indique qu'un médicament orphelin peut être fabriqué purement et simplement à partir d'une substance active qui existe déjà depuis plus d'un siècle. On ne peut pas dire que la production de cette substance coûte cher en soi; en effet, lorsqu'elle entre dans la fabrication de médicaments « ordinaires », son prix est pour ainsi dire dérisoire. Il suffit que la substance reçoive une indication dans le cadre des médicaments orphelins et son prix est subitement multiplié par cent voire par cent cinquante. On ignore quel mécanisme opère en l'espèce, mais on sait que les choses se passent de la même manière à l'étranger.

M. Nelis cite l'exemple de la caféine qui existe depuis de nombreuses années et dont le prix de vente a subitement été multiplié par vingt. Un autre exemple est l'hydroxyurée, produit qui avait été proposé comme médicament orphelin mais qui, heureusement, a fini par être refusé contractuellement. On demandait un prix énorme pour un médicament qui existe depuis des années et qui est payé à un prix sensiblement plus faible.

Un membre aimerait poser deux questions. La première concerne la fixation des prix. Dans son exposé, Mme De Nys a cité les cinq critères qui sont pris en compte dans le cadre du remboursement d'un médicament. Il faut évidemment faire une distinction entre les critères relatifs à la fixation des prix et les critères qui déterminent le remboursement. L'intervenant suppose que les critères appliqués pour la fixation du prix sont connus. Il imagine mal que la CRM, qui doit émettre un avis sur le remboursement, n'ait aucune idée des critères appliqués pour la fixation des prix.

Mme De Nys répond que la CRM n'obtient pas vraiment d'informations sur la manière dont le prix a été établi. Mais elle obtient quand même quelques renseignements sur le prix proprement dit; elle sait

bij het dossier gevoegd zijn, verwezen wordt naar tewerkstelling en economische activiteiten, en dat het niet toekennen van een bepaalde prijs repercussies zou kunnen hebben op die aspecten.

De heer Nelis, vertegenwoordiger van het NIC, geeft graag een aanvulling en een voorbeeld over het probleem van de weesgeneesmiddelen, die soms tot 400 000 euro per jaar kunnen kosten voor één patiënt. Je krijgt dan een bepaalde prijs voorgesteld, maar het is absoluut niet duidelijk waar de prijsbepaling op gebaseerd is. Het is vaak zo dat een bepaalde niche en de zeldzaamheid op zich al een motivatie lijkt te zijn om de prijs zo hoog mogelijk te stellen. Het NIC vraagt zich af waarom die prijs zo hoog is. Er is geen echte duidelijkheid waarop de FOD Economie zich baseert om een prijs vast te stellen. Dit is het voornaamste probleem binnen de CTG, dat geen idee heeft over de totstandkoming van de prijsbepaling.

De heer Niesten stelt dat een weesgeneesmiddel louter en alleen kan gebaseerd zijn op een actieve stof die al meer dan honderd jaar bestaat. Je kan niet zeggen dat de productie van de stof op zich duur is, want in gewone therapieën bestaat hetzelfde product en daar is de prijs bijna onbeduidend. Omwille van het feit dat het product een indicatie krijgt binnen weesgeneesmiddelen, wordt de prijs plots vermenigvuldigd met honderd of honderdvijftig. Het is niet duidelijk op welke basis dat gebeurt. Er wordt alleen duidelijk verwezen naar het feit dat dit in het buitenland ook zo is.

De heer Nelis geeft als voorbeeld caféïne, een stof die al jaren bestaat en nu plotseling verkocht wordt aan een prijs die twintigmaal hoger ligt. Een ander voorbeeld is hydroxyurea dat werd voorgesteld als weesgeneesmiddel, maar uiteindelijk gelukkig via een contract geweigerd werd. Er werd echter een enorme prijs gevraagd voor een geneesmiddel dat al jaren bestaat en aan een veel goedkopere prijs wordt vergoed.

Een lid heeft twee vragen. Een eerste betreft de prijszetting. Mevrouw De Nys heeft in haar uiteenzetting de vijf criteria aangehaald waar rekening mee wordt gehouden voor de terugbetaling van een geneesmiddel. Er is natuurlijk een verschil tussen de criteria voor de prijszetting en de criteria voor terugbetaling. Spreker veronderstelt dat de criteria die gehanteerd worden voor de prijszetting, bekend zijn? Hij kan zich moeilijk voorstellen dat de CTG, die een advies moet geven over de terugbetaling, geen enkel idee heeft van de voor de prijszetting gehanteerde criteria.

Mevrouw De Nys antwoordt dat de CTG niet echt informatie krijgt over de manier waarop de prijs werd opgesteld. Ze krijgen wel informatie over de prijs: ze weten welke prijs de firma heeft aangevraagd en

quel prix a été demandé par la firme et quel prix a été accordé par le SPF Économie. Toutefois, ces informations ne sont données qu'en cours de procédure. La commission de remboursement procède d'abord à une évaluation scientifique, indépendamment du prix. Une première proposition est ensuite faite à la firme en vue d'un remboursement éventuel. De plus, la commission peut aussi faire des propositions de réduction du prix, ce qui est très fréquent. Lors de la première évaluation scientifique, la commission demande souvent à la firme des informations sur la manière dont le prix a été établi, mais celle-ci est libre de répondre ou non. De toute évidence, le prix est un peu comme un coffre verrouillé. La commission peut demander une réduction de prix et même refuser de rembourser un excellent produit parce qu'elle juge son prix excessif, mais elle ne peut jamais contraindre la firme à plus de transparence sur le mode de fixation du prix.

Le membre constate qu'à un moment donné, la CRM a bien un rôle déterminant à jouer. En effet, c'est elle qui conseille le ministre sur l'opportunité ou non d'un remboursement. Et ce dernier en tiendra certainement compte s'il fait preuve de bon sens.

Selon Mme De Nys, la commission conclut souvent qu'il n'y a pas d'observations particulières à formuler à propos du produit et qu'il satisfait aux critères d'efficacité et de sécurité, mais que son prix est inacceptable. Il est alors généralement demandé à la firme de diminuer son prix de 20 % ou de 40 %, et la balle est alors dans son camp. Les parties essaient de trouver un compromis, mais le succès n'est pas toujours au rendez-vous. L'article 81 introduit à présent la possibilité de conclure un contrat, ce qui offre une possibilité supplémentaire de peser sur la firme. Mme De Nys trouve que la procédure prévue par cet article n'est pas très transparente. En effet, la CRM n'a aucune idée de ce qui se passe lors des négociations. Si les débats portent seulement sur le prix, aucun problème ne se pose, mais à ce stade, il arrive parfois que les conditions de remboursement soient également modifiées, ce qui complique la tâche de la CRM. En effet, après trois ans, les firmes reviennent frapper à la porte de la CRM, et il faut se prononcer sur le maintien ou non du remboursement. En outre, si un accord s'avère alors impossible, la CRM n'a qu'une seule possibilité: recommander la suppression du remboursement. Mais cela pénalise alors les patients qui prennent ce médicament depuis trois ans. Les choses ne sont pas simples.

Le membre demande si les mutualités sont consultées.

Mme De Nys confirme qu'il y a bien une concertation très régulière avec les mutualités.

M. Niesten précise que le prix approuvé par le SPF Économie est un prix maximum. En cas d'incertitude sur les coûts induits par le remboursement du produit,

welke prijs werd toegekend door de FOD Economie. Deze informatie wordt echter pas gegeven in de loop van het proces. Bij de terugbetalingscommissie gebeurt in eerste instantie een wetenschappelijke evaluatie, los van de prijs. Daarna wordt een eerste voorstel gedaan aan het bedrijf voor een eventuele terugbetaling. Daarbij kan de commissie ook voorstellen om de prijs te verlagen, wat heel vaak gebeurt. Bij de eerste wetenschappelijk beoordeling vraagt de commissie het bedrijf vaak informatie over de manier waarop de prijs is opgesteld, maar bedrijven zijn vrij om daar al dan niet op in te gaan. De prijs is duidelijk een beetje een gesloten doos. De commissie kan een lagere prijs vragen en kan zelfs terugbetaling weigeren voor een uitstekend product omwille van een te hoge prijs, maar de commissie kan nooit meer transparantie afdwingen over de wijze van prijsbepaling.

Het lid stelt vast dat de CTG op een bepaald moment wel een determinerende rol heeft. Het is immers zij die de minister adviseert of iets terugbetaald wordt of niet. Dat advies zal zeker rekening houden met gezond verstand.

Volgens mevrouw De Nys zegt de commissie vaak dat het product geen bijzondere opmerkingen krijgt en voldoet aan de criteria van doeltreffendheid en veiligheid, maar de prijs onaanvaardbaar is. Vaak wordt aan de firma dan gevraagd de prijs te verminderen met 20 % of 40 %, waarna de firma kan reageren. Er wordt getracht een compromis te vinden, wat soms lukt en soms niet. Nu is er, door artikel 81, de mogelijkheid een contract te sluiten, wat nog een andere mogelijkheid biedt om druk op de firma uit te oefenen. Mevrouw De Nys meent dat de procedure van dit artikel niet zeer transparant is. De CTG heeft immers geen idee wat er zich afspeelt tijdens de onderhandelingen. Gaat het enkel over de prijs, dan is dat op zich geen probleem, maar soms worden in dit stadium ook de terugbetalingsvoorwaarden gewijzigd en dat ligt moeilijker voor de CTG. Na drie jaar komen de firma's immers terug naar de CTG en moet er beslist worden of er doorgegaan wordt met terugbetaling of niet. Bovendien heeft de CTG enkel de mogelijkheid om te adviseren de terugbetaling te schrappen als er op dat moment geen akkoord komt. Als een product al drie jaar aan patiënten werd gegeven betekent dit echter dat ook zij gestraft worden. Dat ligt moeilijk.

Het lid vraagt of er overleg is met de mutualiteiten.

Mevrouw De Nys bevestigt dat er veel overleg is met de mutualiteiten.

De heer Niesten verduidelijkt dat de prijs die door de FOD economie wordt goedgekeurd, een maximum-prijs is. Als er onzekerheid is over de kosten die de

et si la CRM ne trouve pas de solution, les firmes ont la possibilité de proposer la conclusion d'un contrat conformément à l'article 81. Leur objectif principal est bien sûr d'obtenir l'accès au remboursement. De plus, il est fréquent qu'elles souhaitent également conserver le prix facial de leurs médicaments vis-à-vis des pays frontaliers. La finalité de l'article 81 est de se donner du temps, en cas de manque de visibilité sur l'impact budgétaire et éventuellement sur certains aspects de la valeur thérapeutique, pour y voir plus clair. Le but est qu'à la fin du contrat, la firme recontacte la CRM pour que, le cas échéant, le remboursement soit alors organisé dans le circuit normal.

M. Nelis ajoute que d'après l'article 81, les contrats n'existent que depuis 2010. Aucun dossier n'est donc encore revenu sur la table de la CRM. Pour la fixation du prix, la plus-value thérapeutique constitue effectivement un critère. S'il n'y en a pas, le médicament ne peut pas coûter davantage qu'une substance comparable. Dans le cas de l'article 81, il s'agit uniquement de médicaments apportant une plus-value thérapeutique et pour lesquels il peut arriver que le prix fixé par le SPF Économie, et sur lequel la CRM ou les mutualités n'ont aucune prise, représente un coût trop élevé aux yeux des mutualités, ce qui pourra entraîner par la suite un avis négatif en matière de remboursement. Un contrat en application de l'article 81 est alors possible. M. Nelis a l'impression que les contrats basés sur l'article 81 peuvent limiter très fortement les coûts proportionnellement au volume d'utilisation du médicament. Il est vrai qu'on ignore où on en sera après trois ans. On tente de limiter les conséquences après trois ans. Hier encore, il a été convenu avec une firme que dans trois ans, elle ne pourrait revenir frapper à la porte de la CRM qu'après avoir divisé par deux le prix facial, c'est-à-dire le prix qu'elle peut afficher partout, y compris à l'étranger, ce qui ménage alors une petite marge de discussion. Les contrats offrent donc bien plusieurs possibilités de limiter sensiblement les coûts.

Mme De Baerdemaker ajoute que les membres du Comité de l'assurance qui font partie du groupe qui se penche sur les contrats conclus en application de l'article 81, sont des membres des mutualités, mais aussi des membres qui siègent au sein de la CRM.

Une autre sénatrice a une question à propos de l'article 81. Elle demande si l'AMI doit tenir compte d'arguments qui ne relèvent pas de son domaine, tels que l'emploi et la recherche. Elle conçoit bien que les moyens pour l'innovation et la recherche peuvent entrer en ligne de compte d'une manière ou d'une autre. Elle a toutefois l'impression que ces aspects priment d'autres arguments qui ne sont pas pris en considération.

terugbetaling van het product zal teweegbrengen, en de CTG geraakt er niet uit, dan heeft de firma de mogelijkheid een contract aan te vragen via de regeling van artikel 81. Hun hoofdbedoeling is uiteraard toegang tot de terugbetaling krijgen. Daarbij wensen zij ook vaak de faciale prijs van hun middel ten opzichte van buurlanden te behouden. De eigenlijke bedoeling van artikel 81 is om, als er niet voldoende zicht is op de budgettaire impact en eventueel op sommige aspecten omtrent de therapeutische waarde, de tijd te geven daar meer zicht op te krijgen. Na afloop van het contract is het de bedoeling dat de firma terugkomt op CTG-niveau om dan eventueel de terugbetaling te organiseren binnen het normale circuit.

De heer Nelis voegt hieraan toe dat de contracten volgens artikel 81 pas bestaan sinds 2010. Er zijn dus nog geen dossiers teruggekomen bij de CTG. Voor de prijsbepaling wordt inderdaad gekeken naar de therapeutische meerwaarde. Als die er niet is, dan mogen de geneesmiddelen niet meer kosten dan een vergelijkbaar medicijn. Bij artikel 81 gaat het alleen over geneesmiddelen met een therapeutische meerwaarde en daarvoor kan het gebeuren dat de prijs die vastgesteld is door de FOD Economie, en die door de CTG of de mutualiteiten niet kan beïnvloed worden, in de ogen van de mutualiteiten een te hoge kost vertegenwoordigt, waarna een negatief advies over terugbetaling kan volgen. Daarna is een contract volgens artikel 81 mogelijk. De heer Nelis heeft de indruk dat de overeenkomsten onder artikel 81 de kost in verhouding tot het volume van het gebruik van het geneesmiddel in heel sterke mate kunnen beperken. Het is wel zo dat niet geweten is wat er na drie jaar kan gebeuren. Er wordt getracht de gevolgen na drie jaar te beperken. Gisteren nog werd met een firma overeengekomen dat de firma de faciale prijs, dit is de prijs die zij overal en in het buitenland kan afficheren, na drie jaar zullen moeten halveren en dan pas kunnen terugkomen naar de CTG zodat er dan een kleinere discussiemarge zal zijn. De contracten bieden dus wel een aantal mogelijkheden om de kosten in sterke mate te beperken.

Mevrouw De Baerdemaker voegt hieraan toe dat de leden van het verzekeringscomité die deel uitmaken van de groep over de contacten van artikel 81, leden van de mutualiteiten zijn, maar ook leden die zetelen in de CTG.

Een andere senator heeft een vraag over artikel 81. Er wordt gevraagd of de ZIV rekening moet houden met niet-ZIV argumenten zoals tewerkstelling en *research*. Zij kan zich voorstellen dat middelen voor innovatie en onderzoek op één of andere manier wel kunnen meespelen. Je krijgt echter de indruk dat dit de overhand krijgt en dat andere argumenten niet overwogen worden.

Selon M. Van Hul, il faut considérer cette question sous deux angles. Il ne voit pas d'inconvénient à ce que l'État investisse dans l'industrie belge et octroie des incitants, mais ces investissements ne doivent pas être réalisés avec des moyens de l'INAMI qui servent à assurer les patients contre la maladie. Il est évident que des fonds d'innovation peuvent être créés, mais pas dans le cadre de l'AMI.

En ce qui concerne les conventions visées à l'article 81, M. Van Hul indique que quarante-cinq conventions de ce type ont été conclues depuis que cette possibilité a été créée en 2010. Le système fonctionne donc.

Nous avons beau comparer les prix avec ceux pratiqués à l'étranger — où l'on emploie évidemment les mêmes techniques qu'en Belgique — nous ne connaissons en fait jamais le prix réel. On peut très bien trouver une société qui propose le prix facial le plus bas d'Europe, mais on ignore totalement quelles conventions ont été conclues dans d'autres pays. Actuellement, les prix faciaux en Europe sont un leurre qui dissimule des bases de remboursement tout à fait différentes.

Une membre retient surtout le problème essentiel, qui est de savoir comment régler la question du coût élevé des médicaments? Comment faire en sorte que les médicaments restent accessibles? Qu'est-ce que l'innovation? Tout le monde a soulevé ces problèmes. L'on s'interroge aussi sur la possibilité de créer un instrument permettant de mesurer l'innovation. Alors que la qualité thérapeutique prime pour les uns, c'est le confort d'utilisation du patient qui importe pour les autres. Planche-t-on déjà sur la création d'un instrument de mesure? Existe-t-il des études sur les avantages que présentent certaines de ces thérapies innovantes?

M. Van Hul répond que l'on tient compte actuellement de trois éléments essentiels: la morbidité, la mortalité et la qualité de vie. Selon l'intervenant, il faut poursuivre sur cette base pour élaborer un instrument de mesure normalisé en matière d'innovation. Les trois critères précités ne suffiront pas à eux seuls.

Mme De Nys signale qu'il existe un système de mesure sur la base de catégories, allant de I à III. Un médicament est classé dans la catégorie I s'il apporte une plus-value, auquel cas un surcoût est autorisé. Aucun instrument standard ne permet toutefois de calculer le supplément qui peut être appliqué. Un médicament entre dans la catégorie II s'il se situe au même niveau que d'autres médicaments pour la même indication. Il peut s'agir, par exemple, du vingtième ou du trentième antihypertenseur qui n'apporte rien de plus par rapport aux autres. Son prix doit alors être aligné sur celui des autres médicaments du groupe. La catégorie III comprend enfin les médicaments génés-

De heer Van Hul meent dat er twee aspecten zijn. Hij heeft er geen problemen mee dat de overheid investeert in de eigen industrie en incentives geeft, maar dit moet gebeuren met fondsen buiten de RIZIV-gelden. De RIZIV-gelden dienen om patiënten te verzekeren tegen ziekte. Uiteraard kunnen er innovatiefondsen worden opgericht, maar niet binnen het kader van de ZIV.

Wat betreft de contracten onder artikel 81, merkt de heer Van Hul op dat er sinds het ontstaan van de mogelijkheid in 2010 al vijfenveertig contracten werden gesloten. Het systeem werkt dus.

Als er prijsvergelijkingen gebeuren met het buitenland, waar uiteraard dezelfde technieken worden toegepast als hier, dan weten we eigenlijk nooit meer wat de werkelijke prijs is. Een firma kan faciaal de goedkoopste van Europa zijn, maar het is absoluut niet gekend welke contracten in andere landen gesloten zijn. Dit zorgt momenteel voor een schimmenspel in Europa van faciale prijzen, waarachter heel andere terugbetalingsprijzen schuil gaan.

Een lid onthoudt vooral het essentiële probleem, namelijk hoe omgaan met de hoge kost van geneesmiddelen. Hoe kan ervoor worden gezorgd dat dit toegankelijk blijft? Wat is innovatie? Iedereen heeft deze problemen opgeworpen. Er werd ook gevraagd naar de mogelijkheid een meetinstrument te creëren om innovatie te kunnen meten. Voor de ene is momenteel vooral de therapeutische kwaliteit belangrijk, voor de andere het gebruiksgemak voor de patiënt. Wordt er al gewerkt aan de creatie van een meetinstrument? Bestaan er studies over de voordelen van bepaalde van deze innoverende therapieën?

De heer Van Hul antwoordt dat momenteel rekening wordt gehouden met drie essentiële zaken: de morbiditeit, de mortaliteit en de levenskwaliteit. Spreker meent dat dit bij innovatie verder moet worden uitgewerkt als een gestandaardiseerd meetinstrument. Alleen de drie voornoemde criteria zullen niet volstaan.

Mevrouw De Nys merkt op dat er een meetsysteem bestaat. Er wordt gewerkt met een klasse-systeem, gaande van klasse I tot klasse III. Klasse I betekent dat een geneesmiddel een meerwaarde heeft. Als er een meerwaarde is mag er ook een meerprijs aanvaard worden. Hoeveel meer, daar zijn geen standaardinstrumenten voor. Klasse II betekent dat een geneesmiddel zich situeert op hetzelfde niveau als andere geneesmiddelen voor dezelfde indicatie, bijvoorbeeld een twintigste of een dertigste antihypertensivum dat geen meerwaarde heeft ten opzichte van de anderen. Daar moet de prijs gealigneerd worden op de andere prijzen van de groep. De klasse III geneesmiddelen

riques. Pour obtenir la qualification de catégorie I pour un produit, il faut répondre le plus objectivement possible à un très grand nombre de critères. L'entreprise choisit dans quelle catégorie elle souhaite introduire un produit. Lorsqu'une entreprise présente un produit comme un médicament de catégorie I, son but est souvent aussi d'appliquer un surcoût. Elle doit alors justifier pourquoi elle pense que son produit appartient à la catégorie I, et elle doit prouver — sur la base de toute une série de critères tels que l'applicabilité, l'efficacité et l'efficience — que son produit est meilleur que les médicaments déjà présents actuellement sur le marché

Mme Macken estime qu'il ne faut pas perdre de vue l'aspect pharmaco-économique dans la discussion sur les thérapies innovantes. La notion de coût/QALY joue un rôle en la matière. L'indicateur QALY (Quality Adjusted Life Years) représente le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité de la vie que le patient gagne en se soumettant à une nouvelle thérapie. Il est possible de déterminer, au moyen d'un coût/QALY, quel budget on est disposé à consacrer dans le but de gagner 1 QALY pour un traitement donné. Le CRM développe cet aspect jusque dans les moindres détails dans le volet pharmaco-économique du dossier.

M. Niesten indique que le système QALY est critiqué parce qu'il se base sur toute une série de variables. Des variations minimales dans ces variables peuvent entraîner des résultats forts différents dans QALY. Le système QALY est intéressant quant à son concept, mais dans la pratique, l'impact des différents facteurs n'a pas été suffisamment défini pour que l'on puisse déjà s'y fier pleinement.

VII. Réunion du 5 mars 2013

I. Exposé de M. Koenraad Vandewoude, expert au cabinet de Mme Laurette Onkelinx, vice-première ministre et ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

Mme Onkelinx est représentée par M. Koenraad Vandewoude, expert au cabinet de la ministre. M. Vandewoude est accompagné par M. André Lhoir de l'AFMPS.

Selon M. Vandewoude, la ministre a lu avec grand intérêt le rapport des travaux accomplis par le groupe de travail «Opportunités et défis des thérapies innovantes».

Le rapport donne un bon aperçu des développements récents en matière de recherche et de première application de traitements innovants dans notre pays, et ce au niveau tant des institutions académiques que

zijn de generieke producten. Voor het toekennen van een klasse I moeten heel veel criteria zo objectief mogelijk beantwoord worden om voor dat product al dan niet een klasse-I-kwalificatie te aanvaarden. Het bedrijf kiest in welke klasse ze een product indienen. Als een product ingediend wordt als klasse I, is dat vaak ook omdat het bedrijf een meerprijs wenst. Het bedrijf moet motiveren waarom het denkt dat het product in klasse I thuishoort en moet voor een heel aantal criteria, zoals toepasbaarheid en doeltreffendheid en effectiviteit, aantonen dat ze beter zijn dan wat er momenteel al op de markt is.

Mevrouw Macken meent dat we bij de discussie over innoverende therapieën, de farmaco-economie niet uit het oog kunnen verliezen. Daarbij speelt het begrip van kost/QALY een rol. Een QALY (Quality Adjusted Life Years) is het aantal kwaliteitsvolle levensjaren dat je wint door een nieuwe therapie toe te passen. Aan de hand van een kost/QALY kan je bepalen welk budget men bereid is te spenderen aan het winnen van 1 QALY voor een bepaalde behandeling. De CTG werkt dit steeds helemaal uit in het farmaco-economische gedeelte van het dossier.

De heer Niesten merkt op dat het QALY-systeem wat kritiek krijgt omdat een hoop variabelen omschreven moeten worden. Soms zijn minieme variaties van de variabelen verantwoordelijk voor heel andere uitkomsten in QALY. Het systeem van QALY is conceptueel zinvol, maar in de praktijk is de impact van de verschillende factoren niet voldoende gedefinieerd en niet voldoende vastgelegd om daar nu al volop mee aan de slag te gaan.

VII. Vergadering van 5 maart 2013

I. Uiteenzetting door de heer Koenraad Vandewoude, expert op het kabinet van mevrouw Laurette Onkelinx, vice-eersteminister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

Minister Onkelinx wordt vertegenwoordigd door de heer Koenraad Vandewoude, expert op haar kabinet. De heer Vandewoude wordt vergezeld door de heer André Lhoir van het FAGG.

Volgens de heer Vandewoude heeft de minister met bijzondere belangstelling het verslag van de werkzaamheden van de werkgroep «Kansen en uitdagingen verbonden aan innoverende behandelingen» doorgenomen.

Het verslag geeft een goed beeld van recente ontwikkelingen inzake het onderzoek en de eerste toepassing van nieuwsoortige behandelingen in ons land, en dit zowel van de kant van de academische

de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Il s'avère d'ailleurs que notre pays est à la pointe dans la recherche scientifique fondamentale à la base d'un certain nombre d'innovations qui connaissent actuellement leurs premières applications cliniques.

Perspective générale de santé publique

D'un point de vue de la santé, il est en effet très important de suivre de très près les évolutions esquissées. Nous devons veiller à ce que le cadre légal et réglementaire des soins de santé dans notre pays reste suffisamment actuel, et nous devons plus particulièrement éviter qu'une législation obsolète ou trop stricte n'entrave inutilement la recherche et surtout les premières applications. Nous devons donc créer un climat positif qui laisse suffisamment d'espace à nos chercheurs pour qu'ils puissent transposer leurs résultats de laboratoire dans des applications cliniques.

Il y a aussi l'aspect social. Notre politique doit soutenir la portée sociale de la recherche médicale et de l'innovation. Les chercheurs ont une grande responsabilité: ils doivent non seulement confronter leur projet à la pertinence purement scientifique, mais aussi tenir compte des importants besoins sociaux en matière de soins. Nous devons essayer de créer un cadre dans lequel les traitements innovants qui ont une plus-value évidente et objectivée puissent être rapidement disponibles et accessibles financièrement. Il s'agit donc de défis considérables tant pour les chercheurs que pour les pouvoirs publics.

M. Vandewoude parlera brièvement de quelques domaines innovants où nous souhaitons, dans le contexte de la santé publique et des affaires sociales, jouer un rôle de soutien et de facilitateur.

Les évolutions dans la recherche sur l'hérédité humaine

À l'issue des consultations organisées par le groupe de travail, il est apparu que les progrès dans le domaine de l'hérédité humaine et de ses applications éventuelles en médecine sont considérables. Tout cela a donné naissance à un nouveau domaine d'étude et de politique appelé «Public Health Genomics».

Ces termes renvoient à l'utilisation de la connaissance du génome humain dans le contexte étendu de la santé publique. La recherche génétique peut servir pour le dépistage de la prédisposition à certaines maladies. Il peut également être utile de personnaliser davantage ou de rendre plus spécifiques des traite-

instellingen als van de kant van de farmaceutische en biotechnologische industrie. Het valt trouwens ook op dat ons land sterk scoort in het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek dat ten grondslag ligt van een aantal innovaties die nu voor het eerst klinische toepassingen kennen.

Algemeen perspectief volksgezondheid

Vanuit het oogpunt van de gezondheid, is het inderdaad zeer belangrijk om de geschetste ontwikkelingen van zeer nabij te volgen. We dienen ervoor te zorgen dat het wettelijk en reglementair kader van de gezondheidszorg in ons land voldoende actueel blijft en in het bijzonder dat een achterhaalde of te strikte wetgeving het onderzoek, en meer bepaald de eerste toepassingen die uit dat onderzoek voortvloeien, onnodig zou hinderen. Er moet een positief klimaat komen die onze onderzoekers voldoende ruimte laat om hun laboratoriumresultaten om te zetten in klinische toepassingen.

Daarnaast is er ook het sociale aspect. Ons beleid moet de sociale draagwijdte ondersteunen van medische research en vernieuwing. De onderzoekers hebben een grote verantwoordelijkheid: niet alleen moeten zij hun project toetsen aan de puur wetenschappelijke gegrondheid, maar zij moeten bovendien ook rekening houden met de belangrijke sociale behoeften op het vlak van de zorg. Wij moeten trachten een kader te scheppen waarin vernieuwende behandelingen die een duidelijke, objectieve meerwaarde bieden, snel beschikbaar en ook betaalbaar worden gemaakt. Dit zijn grote uitdagingen, zowel voor de onderzoekers als voor de overheid.

De heer Vandewoude zal kort praten over een paar vernieuwende domeinen die, in de context van volksgezondheid en sociale zaken, in aanmerking komen voor steun en hulp.

De ontwikkelingen in het onderzoek naar de menselijke erfelijkheid

In de consultaties die de werkgroep gedaan heeft valt het belang op van de vorderingen in het domein van de menselijke erfelijkheid en de mogelijke toepassingen ervan in de geneeskunde. Een en ander heeft aanleiding gegeven tot een nieuw studie- en politiek domein met de naam «Public Health Genomics».

Met deze term verwijst men naar het gebruik van de kennis van het menselijk genoom in de ruime context van volksgezondheid. Het genetisch onderzoek kan worden aangewend voor het preventief onderzoek naar voorbeschiktheid voor bepaalde aandoeningen. Het kan ook nuttig zijn om behandelingen meer te

ments en les axant sur les caractéristiques génétiques personnelles de l'individu concerné.

Comment la recherche sur l'hérédité évoluera-t-elle dans un avenir proche et quel sera son impact sur la santé publique? Sur la base de l'état d'avancement actuel de la recherche scientifique et de son évolution prévue, nous escomptons que, dans les mois et les années à venir, la recherche sur l'hérédité permettra de réaliser les choses suivantes :

— tout d'abord, de nouvelles évolutions technologiques permettront de réaliser le séquençage du génome complet de chaque individu. Des projections permettent de prédire que ce sera encore possible avant 2020 pour moins de 1 000 euros. Le séquençage du génome fera vraisemblablement partie du dossier médical du patient. Sur la base de la connaissance du génome, les médecins pourront évaluer avec précision et plus facilement les risques de santé individuels, ce qui inaugurera effectivement l'ère de la médecine personnalisée;

— deuxièmement: des traitements moléculaires seront disponibles pour nombre de maladies. L'investigation pharmacogénétique fera partie des soins cliniques standard: l'efficacité des traitements ou l'apparition d'effets secondaires pourra être anticipée grâce à un test d'hérédité relativement simple;

— enfin, la prédisposition génétique à toutes les maladies multifactorielles telles que l'hypertension, le diabète, le cancer et les affections coronariennes pourra être identifiée. Le test d'hérédité contribuera donc dans une grande mesure au développement de traitements préventifs et curatifs de ces maladies.

Ces projections illustrent très clairement que la recherche génétique est potentiellement en mesure de contribuer significativement à l'amélioration de la santé publique.

La société, les décideurs politiques, les prestataires de soins ainsi que les autres intéressés ont un rôle crucial pour déterminer comment nous utiliserons à l'avenir ces connaissances et cette technologie. Dès lors, l'on ne saurait jamais insister suffisamment sur l'importance d'initiatives telles que ce groupe de travail.

La génétique humaine est particulièrement translationnelle: dans aucune autre discipline médicale, l'interdépendance entre la pratique clinique, d'une part, et la recherche scientifique, d'autre part, n'est aussi étroite. Les résultats de la recherche fondamentale peuvent dès lors être traduits relativement vite dans la réalité clinique. Cette flexibilité est à l'origine d'un

personaliser ou spécifier à faire par le fait qu'ils se concentrent sur les caractéristiques génétiques personnelles de l'individu concerné.

Hoe zal erfelijkheidsonderzoek in de nabije toekomst evolueren en wat zal de impact ervan zijn op de volksgezondheid? Op basis van de actuele stand van het wetenschappelijk onderzoek en van de verwachte ontwikkelingen ervan anticiperen we dat erfelijkheids-onderzoek in de komende maanden en jaren het volgende zal realiseren :

— ten eerste, zullen nieuwe technologische ontwikkelingen toelaten de volledige genomsequentie van elk individu te bepalen. Projecties laten toe te voorspellen dat dit nog vóór 2020 mogelijk zal zijn voor een kostprijs van minder dan 1000 €. De genomsequentie zal waarschijnlijk deel uitmaken van het medisch dossier van de patiënt. Op basis van de kennis van het genoom zullen artsen op een accurate wijze gezondheidsrisico's op individuele basis kunnen inschatten en zal het accuraat inschatten van gezondheidsrisico's op individuele basis gefaciliteerd worden. Hiermee wordt effectief het tijdperk van de gepersonaliseerde geneeskunde ingeluid.

— ten tweede: moleculaire behandelingen zullen beschikbaar worden voor vele aandoeningen. Farmacogenetisch onderzoek zal behoren tot de standaard klinische zorg: de efficiëntie of het optreden van bijwerkingen zal geanticipeerd kunnen worden op basis van een relatief eenvoudig erfelijkheids-onderzoek.

— ten slotte, zal de genetische predispositie voor alle multifactoriële aandoeningen zoals hypertensie, diabetes, kanker en coronair lijden kunnen geïdentificeerd worden. Erfelijkheids-onderzoek zal dus in belangrijke mate bijdragen tot het ontwikkelen van preventieve en curatieve behandelingen voor deze aandoeningen.

Deze projecties illustreren zeer duidelijk dat genetisch onderzoek het potentieel in zich draagt om in belangrijke mate bij te dragen tot het verbeteren van de volksgezondheid.

Voor de maatschappij, de beleidsmakers, zorgverleners en andere betrokkenen is een cruciale rol weggelegd om te bepalen hoe we met deze kennis en technologie in de toekomst zullen omgaan. Daarom kan het belang van initiatieven zoals deze werkgroep nauwelijks voldoende benadrukt worden.

De menselijke genetica heeft een bijzonder sterke translationele focus: in geen enkele andere medische discipline is er zo een sterke verwevenheid tussen de klinische praktijk enerzijds en het wetenschappelijk onderzoek anderzijds. Resultaten uit fundamenteel onderzoek kunnen dan ook relatief snel vertaald worden naar de klinische realiteit. Deze flexibiliteit

dilemme au niveau de la mise en pratique clinique. Pour nombre de recherches génétiques, les faits cliniques sont en effet relativement ténus dans la phase initiale, ce qui peut mettre en cause la validité clinique de la recherche.

Si les seuls tests génétiques à être introduits dans la pratique clinique sont des tests génétiques étayés par des faits cliniques très convaincants, le risque est que de nouvelles évolutions issues de la recherche scientifique fondamentale soient transposées trop lentement dans la pratique clinique, ce qui causerait bien entendu une stagnation des services cliniques et serait démotivant pour la suite de la recherche tant fondamentale que clinique.

D'un autre côté, si les nouveaux tests génétiques ne sont pas évalués de manière suffisamment critique, on risque de mettre en œuvre des recherches susceptibles d'avoir des effets néfastes pour le patient ou les soins de santé.

La recherche de cet équilibre constitue précisément une condition essentielle à l'introduction de la recherche génétique dans la pratique clinique et la santé publique.

Matériel corporel humain — Médicaments de thérapie innovante (ATMP)

Les travaux préparatoires ont également mis en exergue les nouvelles évolutions observées concernant la recherche sur les cellules souches et les applications qui en découlent sous la forme de médicaments de thérapie innovante ou « produits ATMP » (« *Advanced Therapy Medicinal Products* »).

Ces dernières années, nombre de modifications ont été apportées au cadre régulateur, tant au niveau européen que national.

M. Vandewoude se réfère avant tout à la directive européenne 2004/23 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution de tissus et cellules humains. Cette directive a été transposée en Belgique sous la forme d'une loi, la loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique.

En vertu de cette loi, il existe dans notre pays trois types d'établissements de tissus agréés, à savoir la banque de matériel corporel humain, la structure intermédiaire de matériel corporel humain et l'établissement de production. Ces établissements sont investis de compétences différentes en ce qui concerne l'accomplissement des actes fixés par la loi.

zorgt er wel voor dat we, bij de klinische implementatie, kunnen worden geconfronteerd met een dilemma. Voor vele genetische onderzoeken is immers de klinische evidentie in aanvangsfase eerder zwak en kan de klinische validiteit van het onderzoek in vraag worden gesteld.

Wanneer we enkel genetische testen in de kliniek zouden introduceren waarvoor de klinische evidentie zeer overtuigend is, dan lopen we het risico dat nieuwe ontwikkelingen uit het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek onvoldoende snel naar de klinische praktijk kunnen doorstromen. Dit zou uiteraard resulteren in het stagneren van de klinische dienstverlening en een slechte motivator vormen voor verder fundamenteel en klinisch onderzoek.

Aan de andere kant : wanneer we nieuwe genetische testen onvoldoende kritisch zouden evalueren, dan zouden we onderzoek implementeren met mogelijks nadelige effecten voor de patiënt of voor de gezondheidszorg.

Precies het opzoeken van dit evenwicht vormt een essentiële voorwaarde voor de introductie van genetisch onderzoek in de klinische praktijk en volksgezondheid.

Menselijk lichaamsmateriaal — Geneesmiddel voor geavanceerde therapie (ATMP)

Vervolgens valt in de voorbereidende werkzaamheden de nieuwe ontwikkelingen op inzake het onderzoek met stamcellen en de toepassingen die eruit volgen onder de vorm van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, of de ATMP's (*Advanced therapy medicinal products*), die geneesmiddelen zijn.

De laatste jaren is het regelgevend kader meermaals gewijzigd, zowel op Europees als op nationaal niveau.

De heer Vandewoude verwijst eerst en vooral naar de Europese richtlijn 2004/23 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen. Die richtlijn is in België omgezet in een wet: de wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek.

Krachtens deze wet kunnen er drie types van weefselinstellingen in ons land worden erkend: de bank voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuur voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instelling. Deze instellingen verschillen in hun bevoegdheid tot het stellen van de wettelijk vastgestelde handelingen.

Conformément à ladite loi, le matériel corporel humain destiné à des applications humaines doit toujours être prélevé par un médecin dans un hôpital agréé et être transmis à une banque de matériel corporel humain exploitée sans but lucratif par un hôpital. Le prélèvement et l'application thérapeutique de matériel corporel humain sont donc réservés à des médecins dans des hôpitaux agréés. La loi précise aussi clairement que le matériel corporel humain ne peut pas être commercialisé.

Tout cela ne signifie cependant pas que les entreprises actives dans le domaine de la biotechnologie ne puissent pas acquérir du matériel corporel humain pour la production de moyens thérapeutiques avancés tels que ceux évoqués dans les documents préparatoires de l'actuelle réunion.

En ce qui concerne le matériel corporel humain utilisé pour la production de médicaments de thérapie innovante à usage autologue, le législateur a créé une structure spéciale, l'établissement de production, qui peut recevoir du matériel corporel humain et poser des actes avec celui-ci, sans l'intervention d'une banque de matériel corporel humain. La question du consentement, de la traçabilité, de la sécurité et de la qualité se pose en effet dans une moindre mesure en cas d'usage autologue qu'en cas d'usage allogénique. Aucune décision relative à l'attribution du matériel corporel humain ne doit non plus être prise. Pour les raisons précitées, l'intervention d'une banque de matériel corporel humain n'a pas été jugée nécessaire, étant entendu qu'un établissement de production doit être agréé par l'Agence fédérale et compter en son sein un médecin-gestionnaire de matériel corporel humain.

A contrario, la banque de matériel corporel humain, en collaboration ou non avec une structure intermédiaire, joue un rôle important dans la garantie maximale de la protection de la vie privée, la traçabilité, la qualité et la sécurité du matériel corporel humain destiné à la production de médicaments de thérapie innovante à usage allogénique, indépendamment de tout intérêt commercial.

Le matériel corporel humain qui est prélevé et destiné à la production d'ATMP à usage allogène doit être transmis soit à une banque de matériel corporel humain soit à une structure intermédiaire qui a conclu un accord de coopération avec une telle banque. Dans ce dernier cas, la responsabilité du don, du prélèvement, de l'obtention et du test et le contrôle du matériel corporel revient à la banque car ces actes n'appartiennent pas au domaine d'activité de la structure intermédiaire.

Conformément à cette loi, le matériel corporel humain destiné à des applications humaines doit toujours être prélevé par un médecin dans un hôpital agréé et être transmis à une banque de matériel corporel humain exploitée sans but lucratif par un hôpital. Le prélèvement et l'application thérapeutique de matériel corporel humain sont donc réservés à des médecins dans des hôpitaux agréés. La loi précise aussi clairement que le matériel corporel humain ne peut pas être commercialisé.

Maar een en ander betekent niet dat bedrijven actief in de biotechnologie geen menselijk lichaamsmateriaal zouden kunnen verwerven voor de productie van geavanceerde therapeutica zoals vermeld in de voorbereidende documenten van deze vergadering.

Wat het lichaamsmateriaal betreft dat wordt aangewend voor de productie van ATMP voor autoloog gebruik, heeft de wetgever een bijzondere structuur gecreëerd, de productie-instelling, die, zonder tussenkomst van een bank voor menselijk lichaamsmateriaal, dit menselijk lichaamsmateriaal kan verkrijgen en daarmee handelingen kan stellen. Gelet op het feit dat het *in casu* om autoloog gebruik gaat, stelt de problematiek inzake toestemming, traceerbaarheid, veiligheid en kwaliteit zich immers in mindere mate dan bij allogene gebruik. Evenmin dient een beslissing te worden genomen aangaande de toewijzing van het menselijk lichaamsmateriaal. Om bovenstaande redenen werd de tussenkomst van een bank voor menselijk lichaamsmateriaal niet noodzakelijk geacht, met dien verstande dat een productie-instelling een erkenning behoeft door het Federaal Agentschap en over een arts-beheerder voor menselijk lichaamsmateriaal dient te beschikken.

A contrario vervult de bank voor menselijk lichaamsmateriaal — al dan niet in samenwerking met een intermediaire structuur — een belangrijke rol inzake de maximale garantie van de bescherming van de persoonlijke levenssfeer, de traceerbaarheid, de kwaliteit en de veiligheid van het menselijk lichaamsmateriaal bestemd voor de productie van allogene ATMP, en los van commerciële belangen.

Het menselijk lichaamsmateriaal dat wordt verzameld en gebruikt voor de productie van ATMP's voor allogene gebruik moet worden overgemaakt aan een bank voor menselijk lichaamsmateriaal, of naar een intermediaire structuur die een samenwerkingsovereenkomst heeft met een dergelijke bank. In dat laatste geval is het de bank die de verantwoordelijkheid draagt voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen en controleren van het lichaamsmateriaal, aangezien die handelingen niet bij de activiteiten horen van de intermediaire structuur.

Pour les médicaments de thérapie innovante tant autologues qu'allogéniques, le régime prévu est plus souple que la règle générale qui veut que le matériel corporel humain prélevé soit remis à une banque de matériel corporel humain : il y a, d'une part, la création de la structure de l'établissement de production pour les médicaments de thérapie innovante autologues et, d'autre part, la possibilité de transmission directe du matériel corporel à la structure intermédiaire. Cette dernière possibilité concerne les applications à usage tant autologue qu'allogénique.

La loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique ne règle pas seulement les applications médicales humaines mais définit aussi un cadre pour la recherche scientifique indépendamment de toute application clinique. Le législateur a en effet trouvé cela opportun et a ainsi donné suite à un avis important du Comité consultatif de bioéthique, soit l'avis n° 45 relatif aux banques de matériels corporels humains destinés à la recherche scientifique. Un certain nombre de recommandations du Comité ont été reprises dans le travail législatif relatif aux biobanques. Cela a permis de mettre en place un cadre offrant à la fois une protection éthique adéquate pour les donateurs et des garanties suffisantes pour le traitement confidentiel des données de santé personnelles liées au matériel corporel humain présent dans la biobanque. Contrairement aux établissements de tissus visés dans la directive européenne, les biobanques ne doivent pas être agréées. Une simple notification à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) suffit. Contrairement aux recommandations du Comité consultatif, on n'a pas opté pour une réglementation très contraignante, mais on a prévu un cadre transparent permettant une exploitation aisée des biobanques tant par des établissements académiques que par des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques privées.

Research and Development Platform

La cellule stratégique et les autorités pour lesquelles la ministre est compétente apportent leur entière collaboration à la « *Research and Development Platform* ». Cette plateforme est une structure de concertation entre, d'une part, le gouvernement et, d'autre part, les parties prenantes qui sont impliquées dans l'élaboration de traitements innovants. En l'occurrence, il s'agit entre autres de pharma.be, de bio.be, de représentants des grandes entreprises pharmaceutiques dans notre pays et de l'Agence des médicaments.

Ensuite, les initiatives que la ministre soutiendra activement et prioritairement sont brièvement abordées.

Zowel voor autologe als voor allogene ATMP werd aldus reeds voorzien in een regime dat soepeler is dan de algemene regel dat weggenomen menselijk lichaamsmateriaal moet worden overgemaakt aan een bank voor menselijk lichaamsmateriaal: enerzijds door de creatie van de structuur van de productie-instelling voor autologe ATMP en anderzijds door de mogelijkheid tot rechtstreekse overmaking van het lichaamsmateriaal aan de intermediaire structuur. Deze laatste mogelijkheid staat open voor zowel autologe als allogene toepassingen.

De Wet Menselijk Lichaamsmateriaal regelt niet alleen de geneeskundige toepassing op de mens, maar biedt ook een kader voor wetenschappelijk onderzoek zonder enige klinische applicatie. De wetgever vond dit immers opportuun en gaf eigenlijk gevolg aan een belangrijk advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, met name het advies nr. 45 betreffende de banken van menselijk lichaamsmateriaal bestemd voor wetenschappelijk onderzoek. Een aantal aanbevelingen van het Comité werden meegenomen in het wetgevend werk rond de biobanken, zodat een kader gecreëerd wordt dat een passende ethische bescherming biedt voor de donateurs en tevens voldoende garanties geeft voor de vertrouwelijke behandeling van persoonlijke gezondheidsgegevens die verbonden zijn aan het menselijk lichaamsmateriaal in de biobank. In tegenstelling tot de weefselinstellingen zoals bedoeld in de Europese richtlijn, moeten biobanken niet worden erkend. Een eenvoudige notificatie aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten volstaat. In tegenstelling tot de aanbevelingen van het Raadgevend Comité werd niet gekozen voor een zeer stringente reglementering, maar is er een transparant kader dat uitbating van biobanken door zowel academische instellingen als private farmaceutische en biotechnologische bedrijven vlot mogelijk maakt.

Research and Development Platform

De beleidscel en de overheden waarvoor minister Onkelinx bevoegd is, geven hun volle medewerking aan het zogenaamde « *Research and Development Platform* ». Dit platform is een overlegstructuur tussen enerzijds de regering, en anderzijds de stakeholders die betrokken zijn bij de ontwikkeling van innovatieve behandelingen — het gaat hier om onder andere pharma.be, bio.be, vertegenwoordigers van de grote farmaceutische bedrijven in ons land en het Geneesmiddelenagentschap.

Vervolgens wordt kort ingegaan op de initiatieven die de minister actief en prioritair zal ondersteunen.

Il faut absolument veiller à ce que notre pays garde durablement sa position favorable en matière d'essais cliniques et qu'il les renforce. C'est la raison pour laquelle la ministre a demandé à l'AFMPS d'évaluer de manière approfondie tous les processus et de les adapter pour que les demandes puissent être traitées plus facilement et plus vite et d'une manière efficace et de qualité.

La loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine a été adaptée; les adaptations ont surtout pour objectif de professionnaliser le fonctionnement, non seulement de l'Agence, mais aussi des comités éthiques et de les préparer à un nouveau règlement européen concernant les tests cliniques attendu pour 2016. Ce règlement offrira aussi une plus grande transparence, telle que souhaitée dans l'Avis sur la publicité des résultats de recherche du Comité consultatif de bioéthique du 12 mars 2012.

Un deuxième problème important dans ce contexte est l'imprécision juridique concernant le financement des soins standard, du standard thérapeutique, pour les patients qui sont admis à une étude clinique. La garantie du remboursement des prestations ordinaires pour les patients admis à une étude clinique est sans aucun doute une condition absolue pour que la recherche clinique se développe dans notre pays. Le Comité de l'assurance de l'INAMI a formulé une proposition en la matière mais il apparaît, après une analyse approfondie, que le projet d'arrêté royal qui en résulte est plutôt une source d'imprécision et qu'il ne résout pas suffisamment le problème. Il fait craindre à juste titre que les coûts des soins standard pour les patients inclus dans une étude clinique soient en partie imputés au sponsor, ce qui n'est pas admissible. Les collaborateurs de la ministre se concertent avec des représentants du secteur pharmaceutique, de l'Agence des médicaments et des autorités académiques pour identifier la problématique. Ensuite, une concertation sera organisée avec l'Institut national d'assurance maladie-invalidité en vue de parvenir à une solution de manière à faire la clarté sur le remboursement du traitement standard dans le cadre d'une étude clinique. Les interventions diagnostiques ou thérapeutiques supplémentaires prévues dans l'étude devront bien entendu être financées par le sponsor. En revanche, tout ce qui relève de la thérapie de base et des soins standardisés doit clairement être couvert par l'assurance. À cet égard également, la ministre insiste pour que la structure des coûts soit aussi transparente et justifiée que possible. Les composantes du coût d'une étude clinique peuvent être déterminantes pour le lancement ou non d'un projet en Belgique par une entreprise. L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé sera dès lors invitée à établir une liste indicative de prix et de tarifs pour une série de services et de prestations très fréquentes dans le cadre des

Er dient absoluut voor te worden gezorgd dat ons land zijn leiderspositie inzake klinische proeven behoudt en versterkt. De minister heeft dan ook het FAGG gevraagd om alle processen grondig te evalueren en aan te passen, zodat de aanvragen gemakkelijker, sneller en doeltreffender behandeld kunnen worden.

De wet van 7 mei 2004 op de experimenten op de menselijke persoon is aangepast. De aanpassingen hadden vooral tot doel de werking te professionaliseren van het Agentschap maar ook die van de ethische comités, om ze voor te bereiden op een nieuwe Europese verordening betreffende de klinische proeven, die er in 2016 zal komen. De verordening zal ook meer transparantie geven, zoals gevraagd in het Advies aangaande de openbaarheid van de onderzoeksresultaten van het Belgisch raadgevend Comité voor Bio-ethiek van 12 maart 2012.

Een tweede belangrijk probleem in deze context is de juridische onduidelijkheid met betrekking tot de financiering van de standaardzorg, de therapeutische standaard, voor patiënten die opgenomen zijn in een klinische studie. Het waarborgen van de terugbetaling van de gebruikelijke verstrekkingen ten behoeve van patiënten die opgenomen worden in een klinische studie, is zonder enige twijfel een absolute voorwaarde om het klinisch onderzoek te laten gedijen in ons land. Het Verzekeringscomité van het RIZIV heeft ter zake een voorstel geformuleerd, maar het ontwerp van Koninklijk Besluit dat eruit resulteert blijkt na grondige analyse eerder onduidelijkheid te creëren en het probleem onvoldoende op te lossen. Het induceert niet onterecht de vrees dat de standaardzorg voor patiënten in een klinische studie deels ten laste van de sponsor zou worden gelegd. Dit is niet aanvaardbaar. De medewerkers van minister Onkelinx plegen overleg met vertegenwoordigers van de farmaceutische sector, met vertegenwoordigers van het Geneesmiddelenagentschap en vertegenwoordigers van de academische autoriteiten om de problematiek in kaart te brengen. Vervolgens zal met het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering overleg worden gepland om tot een oplossing te komen zodat er een duidelijkheid is over de terugbetaling van de zogenaamde «standard of care» in een klinische studie. Bijkomende diagnostische of therapeutische interventies die in de studie worden geïmplementeerd, zullen uiteraard door de sponsor moeten worden gefinancierd, maar alles wat achtergrondtherapie is en wat behoort tot de gestandaardiseerde zorg, moet duidelijk door de verzekering worden gedekt. Ook hier dringt de minister erop aan dat de kostenstructuur zo transparant en verantwoord mogelijk is. De onderdelen van de kosten van een klinische studie kunnen voor een bedrijf een determinerende rol spelen om een project al dan niet in België op te starten. Daarom zal

études cliniques. Les sponsors et les institutions où des études sont réalisées pourront s'y référer.

Troisièmement, l'AFMPS évaluera les priorités formulées en matière d'expertise lors de sa création. Concrètement, il s'agit ici de la vaccinologie, de l'oncologie, de «*l'early phase development*» et de la pharmacovigilance proactive. En ce qui concerne la vaccinologie, des propositions seront formulées au printemps, ou même encore avant la fin de ce mois, en concertation avec l'industrie et avec des experts universitaires, dans le but d'optimiser l'expertise et de permettre à notre pays de se positionner au sein de l'Union européenne en tant qu'État membre de référence dans ce domaine.

Les évolutions nombreuses et rapides de la science et des applications thérapeutiques des médicaments rendront indispensable une réforme de la Commission des médicaments dans le giron de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. L'objectif est que cet important organe consultatif se penche, à partir du stade conceptuel du développement d'un médicament jusqu'à la fin de son cycle de vie, sur ce qu'il convient d'appeler le rapport bénéfices-risques, en tenant compte de toutes les données pertinentes issues des études cliniques et de la vigilance, et même de données découlant de considérations éthiques. La ministre entend aussi restructurer la commission afin de pouvoir réunir, en collaboration avec l'Académie, une expertise optimale dans plusieurs sous-domaines thérapeutiques.

De plus, la ministre Onkelinx commandera sous peu une étude qui vérifiera si des représentants des associations de patients pourraient être impliqués dans les procédures d'évaluation et d'avis de la Commission des médicaments.

La Commission des médicaments réformée pourra également contribuer à améliorer l'accès à de nouveaux médicaments prometteurs encore en phase translationnelle de développement et d'application. Concrètement, il s'agit de médicaments dont les vertus médicinales reposent sur des découvertes récentes en physiopathologie et qui sont souvent destinés au traitement d'affections gravement invalidantes et potentiellement mortelles. La mise en œuvre de tels médicaments a parfois lieu dans le cadre de programmes tels que «*compassionate use*» et «*medical need*». L'Agence des médicaments et l'INAMI travaillent sur une réglementation qui permettra aux fabricants de lancer plus rapidement des applications pour les médicaments de ce type, mais dans un cadre

aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten instructie gegeven worden om voor een aantal veel voorkomende diensten en verstrekkingen in het kader van klinische studies, een indicatieve tarieven- en prijzenlijst vast te leggen die als leidraad kan gebruikt worden voor de sponsors en voor de instellingen waar studies worden geplaatst en plaatsvinden.

Ten derde, zal het FAGG een evaluatie houden van de speerpunten inzake expertise die geformuleerd zijn bij de oprichting. Het gaat hier *in concreto* om de vaccinologie, de oncologie, «*early phase development*» en pro-actieve farmacovigilantie. Wat de vaccinologie betreft worden nog dit voorjaar, zelfs nog deze maand, samen met de industrie en academische experts voorstellen geformuleerd om de expertise te optimaliseren zodat ons land zich ter zake als referentielidstaat in de Europese Unie kan profileren.

De talrijke en snelle ontwikkelingen in de wetenschap en de therapeutische toepassingen van geneesmiddelen zullen ook een hervorming vergen van de geneesmiddelencommissie in het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Het is de bedoeling dat dit belangrijke adviesorgaan zich vanaf het conceptueel stadium van de geneesmiddelenontwikkeling tot en met het einde van de levenscyclus van een geneesmiddel, zal buigen over de zogenaamde «*benefit-risk*» beoordeling, rekening houdend met alle relevante gegevens uit klinische studies en de vigilantie en zelfs met gegevens die voortkomen uit ethische beschouwingen. Het is ook de bedoeling van de minister de commissie te herstructureren zodat binnen een aantal therapeutische deeldomeinen, samen met de Academie, optimale expertise kan worden opgebouwd.

Bovendien zal minister Onkelinx op korte termijn laten onderzoeken of vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen mee kunnen worden betrokken in de evaluatie- en adviesprocedures van de geneesmiddelencommissie.

De hervormde geneesmiddelencommissie kan ook een rol spelen in het toegankelijk maken van nieuwe beloftevolle geneesmiddelen wanneer ze zich nog in een translationele fase van ontwikkeling en toepassing bevinden. Concreet gaat het om geneesmiddelen waarvan de geneeskrachtige werking is gebaseerd op nieuwe en recente inzichten in de fysiopathologie en die vaak bedoeld zijn voor de behandeling van ernstige invaliderende en soms levensbedreigende aandoeningen. De toepassing gebeurt soms in het kader van programma's zoals «*compassionate use*» en «*medical need*». Het Geneesmiddelenagentschap en het RIZIV werken aan een regeling die producenten toelaat sneller dergelijke geneesmiddelen te laten toepassen, maar binnen een strikt kader van kwaliteits-

strict de suivi de la qualité et de la sécurité pour chaque application individuelle. Le souhait de la ministre est que la Commission des médicaments puisse jouer un rôle non négligeable en la matière.

Médicaments orphelins

En ce qui concerne les médicaments orphelins, en ce moment environ 90 molécules ont obtenu ce statut. Pour 15 % de ces médicaments, aucun dossier n'a été introduit à la commission Remboursement des médicaments. Pour 80 % des dossiers, une décision positive a été prise et les médicaments ont été repris dans la liste des médicaments remboursés. 8 % des dossiers sont toujours pendants, et en ce qui concerne les 12 % restants, il faut voir si une convention spéciale peut être conclue, comme c'est prévu à l'article 81 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, les délais et les conditions de remboursement des spécialités pharmaceutiques.

Traitements à des fins expérimentales

En ce qui concerne les traitements à caractère expérimental, la ministre tient à souligner l'existence de l'article 56 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités. En vertu de cet article, le Comité de l'assurance peut conclure des conventions pour le financement de prestations et médicaments dans le contexte de modèles de soins innovants, expérimentaux et translationnels. Pareilles conventions peuvent être signées en vue de mettre au point des traitements innovants pour certains groupes cibles et de les rendre accessibles. À cet égard, on peut notamment se référer concrètement à d'autres conventions ouvrant la voie de l'immunothérapie à des patients atteints de gliomes malins ou de mélanomes virulents pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est disponible actuellement. Ces conventions ont été conclues avec deux hôpitaux universitaires, créant ainsi une situation dans laquelle toutes les parties sont gagnantes : les patients peuvent encore bénéficier d'un traitement pertinent et l'établissement universitaire peut obtenir un financement suffisant pour continuer à développer un concept innovant et prometteur de traitement antitumoral.

Dispositifs médicaux

Enfin, pour le secteur des dispositifs médicaux (« *medical devices* »), il convient tout autant de trouver un juste équilibre entre la sortie rapide de produits innovants et la sécurité. Les dispositifs médicaux

en veiligheidsbewaking voor elke individuele toepassing. Het is de wens van de minister dat de geneesmiddelencommissie hier een belangrijke rol in kan spelen.

Weesgeneesmiddelen

Wat de weesgeneesmiddelen betreft, hebben momenteel ongeveer 90 moleculen dit statuut gekregen. Voor 15 % van deze geneesmiddelen is er geen dossier ingediend bij de Commissie tegemoetkoming geneesmiddelen. Voor 80 % van deze dossiers is er een positieve beslissing genomen en zijn de geneesmiddelen opgenomen in de lijst van terugbetaalde geneesmiddelen. Er is nog 8 % van de dossiers in behandeling, en met betrekking tot de overige 12 % moet er misschien een speciaal akkoord komen, zoals beschreven in artikel 81 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten

Experimentele behandelingen

Wat behandelingen met een experimenteel karakter betreft, wil de minister wijzen op het bestaan van artikel 56 van de Wet Geneeskundige Verzorging en Uitkeringen. Op basis van dit artikel kan het Verzekeringscomité overeenkomsten afsluiten voor de financiering van verstrekkingen en geneesmiddelen in de context van innovatieve, experimentele en translationele zorgmodellen. Dergelijke overeenkomsten kunnen worden afgesloten om innovatieve behandelingen voor bepaalde doelgroepen mogelijk en toegankelijk te maken. Hier kan concreet worden verwezen naar onder andere overeenkomsten die immunotherapie mogelijk maken voor patiënten met maligne gliomen, of kwaadaardige melanomen, waarvoor op dit ogenblik geen andere therapeutische opties meer mogelijk zijn. Deze overeenkomsten werden afgesloten met twee universitaire ziekenhuizen, en op deze manier werd een win-win situatie gecreëerd waardoor patiënten nog een zinvolle behandeling konden genieten en tegelijkertijd de universitaire instelling voldoende financiering kon krijgen voor de verdere ontwikkeling van een nieuw en veelbelovend concept van antitumorale behandeling.

Medische hulpmiddelen

Voor de sector van de medische hulpmiddelen (« *medical devices* ») ten slotte, moet de afweging tussen tijdige innovatie en veiligheid evenzeer gebeuren. Nieuwe medische hulpmiddelen kunnen dui-

innovants peuvent améliorer sensiblement la qualité de vie. Mais la pression de la demande ou de l'offre ne peut pas conduire à une prise de risques à cause d'applications et de remboursements autorisés trop rapidement. Une prise de risques est même possible avec, par exemple, des prothèses de la hanche qui, *a priori*, semblent pourtant moins complexes et moins dangereuses.

Nous entrons ici dans le domaine du « *technology assessment* » (étude des répercussions des nouvelles technologies) auquel le Centre fédéral d'expertise des soins de santé a déjà beaucoup contribué, mais auquel la coopération européenne, telle qu'elle est définie par la directive du 9 mars 2011 concernant les soins de santé transfrontaliers, apporte des possibilités supplémentaires.

Comme on le fait à l'étranger, il convient également d'optimiser la surveillance après mise sur le marché. Notre pays doit continuer à se préparer à mettre en place des registres adéquats qui permettent de prendre suffisamment tôt la mesure d'un problème donné. La ministre Onkelinx tient à créer avant la fin de cette législature un cadre cohérent pour la notification et l'enregistrement de dispositifs médicaux, et pour un système de traçabilité et de vigilance continue les concernant, quel que soit l'endroit où ces dispositifs seront utilisés, en milieu tant hospitalier qu'extra-hospitalier. Pour la ministre, garantir la qualité et la sécurité dans ce domaine est une priorité absolue. À terme, le projet e-Health pourra jouer ici un rôle facilitateur.

La ministre espère que son exposé montre qu'elle tente, dans la limite de ses compétences, d'anticiper certaines nouvelles évolutions, afin que des mesures utiles puissent être proposées de façon proactive pour que notre pays puisse autoriser les innovations thérapeutiques avec souplesse et sécurité et à l'intérieur d'un cadre de qualité.

La ministre souhaite également épingler le fait que l'innovation thérapeutique passe obligatoirement par des interactions fructueuses entre, d'une part, les secteurs académique, pharmaceutique et biotechnologique, et d'autre part, les autorités compétentes en matière d'inspection, d'enregistrement et de remboursement. L'essor de l'innovation thérapeutique est indissociablement lié à celui de l'académie. Aucun projet d'innovation thérapeutique n'émergera d'un cimetière académique.

L'innovation est sans nul doute absolument nécessaire pour faire face aux besoins en soins sans cesse croissants et complexes de notre population et la ministre est convaincue que les nombreuses initiatives permettront elles aussi l'émergence d'un climat attractif pour la recherche scientifique et les investissements dans des projets biotechnologiques et pharmaceutiques.

delijk meer levenskwaliteit bieden. Maar de druk van de vraag of het aanbod mag er niet toe leiden dat risico's gelopen worden bij een te snelle toepassing en terugbetaling. Risico's waren zelfs mogelijk met bijvoorbeeld heupprothesen, die op het eerste zicht minder complex en minder risicovol lijken.

Hier komen we op het terrein van « *technology assessment* » (studie van de gevolgen van nieuwe technologieën), waar het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg al belangrijke bijdragen geleverd heeft, maar waar Europese samenwerking — zoals omschreven in de richtlijn van 9 maart 2011 aangaande grensoverschrijdende gezondheidszorg — bijkomende mogelijkheden biedt.

Net als in het buitenland, moet ook de « *post-marketing surveillance* » geoptimaliseerd worden. Het voorzien in adequate registers die tijdig een probleem kunnen in kaart brengen, moet verder worden voorbereid in ons land. Minister Onkelinx wenst nog tijdens deze legislatuur een sluitend kader te realiseren voor de notificatie en de registratie van medische hulpmiddelen, en voor de traceerbaarheid en de continue vigilantie ervan, waar deze hulpmiddelen ook worden angewend — in maar ook buiten de context van een ziekenhuis. Het verzekeren van de kwaliteit en de veiligheid in dit domein is voor de minister een absolute prioriteit. Het e-Health-project kan hier op termijn faciliterend werken.

De minister hoopt dat dit betoog duidelijk maakt dat zij binnen haar bevoegdheden probeert in te spelen op een aantal nieuwe ontwikkelingen, zodat er proactief nuttige maatregelen kunnen worden voorgesteld om therapeutische innovatie soepel, veilig en binnen een kwaliteitskader ingang te laten vinden in ons land.

De minister wenst er ook de nadruk op te leggen dat therapeutische innovatie enkel kan tot stand komen indien er een vruchtbare interactie is tussen de academische, de farmaceutische en biotechnologische sector, en anderzijds de autoriteiten bevoegd voor inspectie, registratie en terugbetaling. Therapeutische innovatie kan slechts bloeien indien ook de academie bloeit. Geen therapeutische innovatie op een academisch kerkhof.

Innovatie is zonder twijfel absoluut noodzakelijk om de steeds groeiende en complexe zorgnoden van onze bevolking op te vangen, en de minister is ervan overtuigd dat de talrijke initiatieven er ook voor zullen zorgen dat een aantrekkelijk klimaat ontstaat voor wetenschappelijk onderzoek en investeringen in biotechnologische en farmaceutische projecten.

QUESTIONS DES MEMBRES

Un membre remercie M. Vandewoude pour l'exposé. Il se réjouit de sa teneur qui montre que la ministre a suivi les travaux du groupe de travail avec beaucoup d'attention. L'intervenant ne formule pas de remarques pour le moment mais étudiera attentivement le texte de la ministre. Il adhère toutefois à son exposé, dans les grandes lignes, et n'a pas de questions spécifiques. Il se réjouit du soutien accordé à la recherche et à l'innovation ainsi que du fait que la ministre est clairement consciente d'une série de problèmes.

Une autre membre a retenu de l'exposé que la ministre veut soutenir certains efforts en matière de thérapies innovantes. L'intervenante n'a néanmoins pas remarqué de projets de modification de la loi concernée, en tout cas pas au cours de la législature actuelle. Y a-t-il certains dossiers auxquels la ministre souhaite encore s'atteler durant la présente législature ?

Une autre membre est d'accord avec le premier intervenant. L'exposé est particulièrement complet et traite du soutien à la recherche, de l'importance de la transparence des coûts, de l'implication d'associations de parents dans la Commission des médicaments, etc. Nous avons ainsi une vision globale de la problématique et la sénatrice espère elle aussi pouvoir étudier le texte plus avant.

Un membre considère que le texte détaillé de la ministre tenait amplement compte de la gamme complète des évolutions dans le domaine de la génétique et des thérapies cellulaires et tissulaires dont les membres du groupe de travail ont pris connaissance durant les auditions précédentes. La ministre est manifestement consciente des questions de société qui se posent pour le monde médical de demain. Elle a réfléchi à tous les défis concernant les produits autologues et allogéniques. La question de la place du patient a également été abordée. Le monde médical de demain ne considérera plus la maladie comme une donnée touchant l'ensemble de la population mais il tiendra également compte de la manière dont chaque individu réagit à une maladie donnée ou à un médicament donné. On se dirige clairement vers une médecine plus personnalisée, ce qui aura pour effet que le patient sera beaucoup plus pris en compte.

Un membre a tout de même quelques questions, notamment au sujet du projet de loi portant des dispositions diverses en matière de santé qui traitait également de l'exemption hospitalière. Par le biais du projet de loi, la ministre a pris l'initiative de se conformer à la directive européenne en prévoyant spécifiquement une exemption hospitalière. Comment l'équilibre sera-t-il cependant maintenu entre les intérêts du secteur pharmaceutique et de la recherche

VRAGEN VAN DE LEDEN

Een lid dankt de heer Vandewoude voor de uiteenzetting. Hij verheugt zich over de inhoud ervan, die aangeeft dat de minister met veel aandacht de werkzaamheden van de werkgroep heeft gevolgd. Spreker heeft momenteel geen opmerkingen, maar zal de tekst van de minister aandachtig doornemen. In grote lijnen is hij het echter eens met de uiteenzetting van de minister en heeft hij geen specifieke vragen. Hij verheugt zich over de steun aan het onderzoek en de steun aan de innovatie en over het feit dat de minister zich duidelijk bewust is van een reeks problemen.

Een ander lid heeft uit de uiteenzetting onthouden dat de minister bepaalde inspanningen inzake innoverende therapieën wil ondersteunen. Spreekster heeft echter geen plannen opgemerkt om de desbetreffende wet te wijzigen, in elk geval toch nog niet tijdens de huidige legislatuur. Zijn er bepaalde dossiers waar de minister nog deze legislatuur concreet in wenst te werken ?

Een volgend lid is het eens met de eerste spreker. De uiteenzetting is bijzonder compleet en behandelt de steun aan het onderzoek, het belang van de transparantie van de kosten, het betrekken van verenigingen van ouders in de geneesmiddelencommissie, enzovoort. Dit alles zorgde voor een globale visie en ook de senator hoopt de tekst grondiger te kunnen bestuderen.

Een lid meent dat de gedetailleerde tekst van de minister ruim rekening hield met het volledige gamma van de ontwikkeling op het gebied van de genetica en de cel- en weefseltherapieën waar de leden van de werkgroep tijdens de afgelopen hoorzittingen kennis van genomen hebben. Het is duidelijk dat de minister zich bewust is van de samenlevingsvragen die rijzen voor de medische wereld van morgen. Zij heeft alle uitdagingen inzake autologe en allogene producten overwogen. Ook de vraag naar de plaats van de patiënt kwam aan bod. De medische wereld van morgen zal de ziekte niet meer zien als een gegeven dat het geheel van de bevolking treft, maar zal ook rekening houden met de manier waarop elk individu reageert op een bepaalde ziekte of op een bepaald geneesmiddel. Er is een duidelijke ontwikkeling naar een meer gepersonaliseerde geneeskunde, waardoor de patiënt veel meer in rekening wordt gebracht.

Toch heeft het lid enkele vragen, vooral in verband met het wetsontwerp gezondheid dat ook de ziekenhuisuitzondering behandelde. De minister heeft via het wetsontwerp het initiatief genomen om zich te conformeren aan de Europese richtlijn, door specifiek te voorzien in een ziekenhuisuitzondering. Maar hoe zal het evenwicht behouden worden tussen de belangen van de farmaceutische- en de onderzoeksector, en de lokale belangen die verbonden zijn met de

et les intérêts locaux liés aux défis qui se présentent aux hôpitaux et à leurs centres de recherche ?

Quant aux produits allogéniques et autologues, la pratique actuelle veut qu'un laboratoire ou un centre de recherches lié à un hôpital mette au point un produit à un moment donné en fonction d'un besoin des patients. Ce produit fait l'objet d'une transaction avec une firme qui peut en assurer la production sur la base des tissus fournis. Le rapport particulier qui existe actuellement entre une banque de tissus liée à un hôpital et une firme externe est toutefois problématique. La firme externe est en effet dépendante des tissus fournis par la structure hospitalière que cette dernière élabore exclusivement en fonction de ses besoins propres ou de ceux de son propre hôpital, ce qui ne garantit pas à la firme une forme de continuité en matière de livraison de tissus. La ministre a-t-elle l'intention d'élaborer un règlement pour les banques de tissus humains qui obtiendraient un autre statut et seraient de cette manière en mesure d'offrir la stabilité nécessaire aux firmes responsables de la production ?

RÉPONSES

M. Vandewoude, représentant de Mme Onkelinx, vice-première ministre et ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, souligne que la loi santé vient d'être adoptée. Celle-ci apporte une série de modifications importantes à la loi du 19 décembre 2008 relative au matériel corporel humain. Elle prévoit par exemple que l'établissement de production pourra également effectuer des essais et des contrôles. Il s'agit en l'occurrence d'un assouplissement très important du mode de fonctionnement de l'établissement de production. Une deuxième modification importante apportée à la loi relative au matériel corporel humain concerne les précisions fournies dans le cadre des biobanques. Il est très important pour tout le monde, tant pour les industries pharmaceutique et biologique que pour le monde académique, que les choses soient enfin clarifiées. L'Agence sera bientôt à même de recevoir et de gérer les notifications des biobanques.

Un autre chantier important qui sera mis en œuvre au sein de l'Agence des médicaments est la réforme de la commission des médicaments, entreprise en vue de lui assurer une professionnalisation plus poussée et une expertise professionnelle beaucoup plus grande dans l'évaluation des dossiers qui lui sont soumis.

Les problèmes d'approvisionnement en matériel corporel humain des structures intermédiaires et des établissements tiers ont également été abordés. L'hypothèse avancée est que les banques de matériel corporel humain au sein des hôpitaux ne seraient pas

uitdagingen van de ziekenhuizen en hun onderzoekscentra ?

Wat betreft de allogene en autologe producten is de huidige praktijk dat een laboratorium of onderzoekscentrum verbonden aan een ziekenhuis op een moment een product ontwikkelt op basis van een behoefte van de patiënten. Dit product vormt het voorwerp van een transactie met een firma die de productie ervan kan verzekeren, op basis van geleverde weefsels. De bijzondere band die vandaag bestaat tussen een weefselbank verbonden aan een ziekenhuis en een externe firma stelt echter problemen. De externe firma is immers afhankelijk van de geleverde weefsels door de ziekenhuisstructuur, die de ziekenhuisstructuur enkel ontwikkelt op basis van eigen behoeften of op basis van behoeften van het eigen ziekenhuis. Dit geeft de firma geen garantie op een vorm van continuïteit inzake de levering van weefsels. Is de minister van plan te werken aan een regeling voor weefselbanken van menselijke weefsels, die een ander statuut zouden krijgen en zo stabiliteit zouden kunnen bieden aan de firma's die verantwoordelijk zijn voor de productie ?

ANTWOORDEN

De heer Vandewoude, vertegenwoordiger van mevrouw Onkelinx, vice-eersteminister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, wijst er op dat de gezondheidswet net gestemd werd. Daarin werden een aantal belangrijke wijzigingen aangebracht in de wet van 19 december 2008 met betrekking tot menselijk lichaamsmateriaal. Zo is er voorzien dat de productie-instelling ook testing en controle kan doen. Dat is voor de productie-instelling een zeer belangrijke versoepeling in hun werkwijze. Een tweede belangrijke wijziging in de wet menselijk lichaamsmateriaal zijn de preciseringen aangebracht in het kader van de biobanken. Het is voor iedereen, zowel voor de farmaceutische industrie, als voor de biologische industrie en de academische wereld, heel belangrijk dat er nu klaarheid is. Binnenkort zal het Agentschap in de mogelijkheid zijn de notificaties van die bio-banken te ontvangen en te beheren.

Een andere belangrijke werf die in gang zal gezet worden in het Agentschap voor Geneesmiddelen is de hervorming van de geneesmiddelencommissie, waar een verdere professionalisering beoogd wordt en waarbij veel meer professionele expertise betrokken zal worden bij de beoordeling van de voorgelegde dossiers.

Ook de problematiek van de bevoorrading met menselijk lichaamsmateriaal van intermediaire structuren of derde instellingen werd aangehaald. De hypothese die werd aangevoerd is dat banken met menselijk lichaamsmateriaal in ziekenhuizen niet ge-

enclines à fournir du matériel corporel humain à des structures intermédiaires. Selon M. Vandewoude, cela reste à prouver. En collaboration avec l'Agence, il convient d'élaborer des campagnes qui font savoir clairement qu'il est possible pour des sociétés de s'approvisionner de manière satisfaisante en matériel corporel humain auprès des banques intrahospitalières. En outre, ce matériel fait l'objet de contrôles qualitatifs et d'une traçabilité garantie de manière irréfutable, ce qui est extrêmement important pour prévenir les problèmes.

Enfin, M. Vandewoude souhaite encore dire quelques mots sur l'exemption hospitalière. Il s'agit en l'occurrence d'une réglementation européenne et le but n'est pas de donner en Belgique, à la notion d'exemption hospitalière, une interprétation très souple qui induirait une concurrence pour les sociétés qui doivent traiter des ATMP et les enregistrer auprès de l'Agence européenne des médicaments. Les médicaments traités dans le cadre de l'exemption hospitalière restent des médicaments et doivent toujours, selon la ministre, être produits selon les directives GMP («*good manufacturing practices*»), c'est-à-dire selon des normes très strictes. L'Agence est en train d'établir la liste des produits concernés et communiquera prochainement des directives claires à l'attention des hôpitaux concernant les limites dans lesquelles l'exemption hospitalière sera mise en œuvre.

VIII. Réunion du 26 mars 2013

1. EXPOSÉ DE MME LIA LE ROY, ASBL WERKGROEP HERSENTUMOREN

Mme Le Roy, présidente de l'ASBL *Werkgroep Hersentumoren*, parlera aujourd'hui de la plus-value apportée par les thérapies innovantes pour le traitement des tumeurs cérébrales.

Le «*Werkgroep Hersentumoren*» (WGHT) a été créé en 2005 sous la forme d'une association de fait. Il a adopté la forme d'une ASBL en 2006. Les objectifs du WGHT sont les suivants : diffuser des informations, mener des actions de sensibilisation aux problèmes engendrés par les tumeurs cérébrales, créer des contacts entre les personnes qui en souffrent et défendre leurs intérêts.

Les tumeurs cérébrales sont celles qui affectent le système nerveux central. Il s'agit en l'occurrence de tumeurs cérébrales primaires, et non de métastases au cerveau provenant d'autres tumeurs du corps (cancers pulmonaires, rénaux, mélanomes). Plusieurs types de tumeurs cérébrales peuvent apparaître à l'intérieur du crâne. D'après la classification établie par l'OMS, il en existe 120 types différents qui nécessitent tous un traitement distinct. Statistiquement, les tumeurs céré-

neigd zouden zijn menselijk lichaamsmateriaal te bezorgen aan intermedialire structuren. Volgens de heer Vandewoude is deze hypothese niet bewezen. Er moet, samen met het Agentschap, gewerkt worden aan campagnes die duidelijk maken dat via de banken in de ziekenhuizen bedrijven op een voldoende manier aan menselijk lichaamsmateriaal kunnen geraken. Bovendien is dit materiaal kwalitatief gecontroleerd en is de traceerbaarheid ervan onomstotelijk gegarandeerd. Dat is bijzonder belangrijk om problemen te voorkomen.

Ten slotte gaat de heer Vandewoude even in op de ziekenhuisuitzondering. Dit is een Europese regeling en het is niet de bedoeling in België een zeer losse interpretatie te geven aan het begrip ziekenhuisuitzondering, op een wijze dat het concurrentie zou betekenen voor bedrijven die ATMP's moeten verwerken en registreren bij het Europees Geneesmiddelenagentschap. Geneesmiddelen die volgens de ziekenhuisuitzondering worden behandeld, blijven altijd geneesmiddelen en moeten volgens de minister altijd geproduceerd worden volgens GMP — *good manufacturing practices*) richtlijnen, dus volgens ernstige productienormen. Het Agentschap maakt een inventaris van de betrokken producten en zal binnenkort duidelijke richtlijnen geven ten behoeve van de ziekenhuizen, over de grenzen binnen welke de ziekenhuisuitzondering zal gerealiseerd worden.

VIII. Vergadering van 26 maart 2013

1. UITEENZETTING DOOR MEVROUW LIA LE ROY, WERKGROEP HERSENTUMOREN VZW

Mevrouw Le Roy, voorzitter van de Werkgroep Hersentumoren VZW, zal vandaag spreken over de meerwaarde van innovatieve therapieën voor de behandeling van hersentumoren.

De Werkgroep Hersentumoren (WGHT) werd opgericht in 2005 als een feitelijke vereniging. In 2006 werd het een VZW. WGHT heeft als doelstellingen het geven van informatie, lotgenoten met elkaar in contact brengen, bewustmaking van de problemen met hersentumoren hebben, en belangenbehartiging.

Met hersentumoren wordt bedoeld tumoren van het centraal zenuwstelsel. Het gaat hier om primaire hersentumoren en niet om metastasen in de hersenen van andere tumoren in het lichaam (longkanker, nierkanker, melanomen). Binnen de schedel kunnen verschillende soorten hersentumoren ontstaan. Er zijn ongeveer 120 verschillende soorten volgens de WHO-classificatie, die allemaal een aparte behandeling vragen. Hersentumoren zijn in hun totaliteit al zeld-

brales sont plutôt rares, et en raison de cette diversité, chaque tumeur est encore plus rare.

Quand le patient a la chance de survivre, il risque fort de conserver une lésion cérébrale non congénitale qui constituera une affection chronique. Il n'y a pas deux cerveaux identiques, ce qui explique pourquoi les conséquences d'une tumeur cérébrale sont fort liées à la personne. Lorsque la tumeur cérébrale poursuit son développement, elle devient une affection neuro-dégénérative.

Mme Le Roy présente ensuite quelques statistiques sur l'incidence des tumeurs cérébrales en Belgique. Les données de base sont extraites du rapport du Registre belge du cancer de 2008, p. 125. L'oratrice les a complétées par des données qu'elle a trouvées sur le site Internet du Registre du cancer pour les années 2009 et 2010.

zaam, maar door die diversiteit is elke tumor nog zeldzamer.

Wanneer de patiënt het geluk heeft te overleven is de kans groot dat hij er een niet-aangeboren hersenletsel aan overhoudt, wat een chronische aandoening is. Geen twee hersenen zijn hetzelfde, waardoor de gevolgen van een hersentumor zeer persoonsgebonden zijn. Wanneer de tumor zich verder ontwikkelt worden hersentumoren een neurodegeneratieve aandoening.

Mevrouw Le Roy geeft vervolgens enkele cijfers over de incidentie van hersentumoren in België. De basisgegevens komen uit het rapport van het Belgisch kankerregister van 2008, blz. 125. Ze werden door spreekster aangevuld met gegevens die zij op de website van het kankerregister vond voor de jaren 2009 en 2010.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Hommes — Mannen	451	443	428	447	451	462	453
Femmes — Vrouwen	345	306	305	323	336	360	322

Incidence : Données extraites du Registre belge du cancer (tumeurs invasives).

Chez les enfants, les tumeurs cérébrales constituent le cancer solide le plus fréquent : de 0 à 14 ans, elles représentent 25 % de la totalité des cancers. À titre de comparaison, la leucémie représente 26 % des cancers et les lymphomes 12 %. Dans la catégorie des 15 à 19 ans, les tumeurs cérébrales représentent 14 % des cancers chez l'enfant, contre 12 % pour la leucémie et 25 % pour les lymphomes. Ces données portent sur la période 2004-2009. Elles sont extraites d'un rapport du Registre du cancer ciblant spécifiquement les enfants et les adolescents.

Mme Le Roy donne ensuite quelques statistiques sur les chances de survie des personnes atteintes d'une tumeur cérébrale. L'OMS subdivise les tumeurs cérébrales en quatre grades. Les tumeurs cérébrales de bas grade sont les grades 1 et 2, et celles de haut grade sont les grades 3 et 4. La localisation, le volume et l'infiltration de la tumeur dans le tissu sain déterminent son degré de malignité. Les tumeurs de bas grade peuvent également être mortelles si, par malchance, elles affectent une partie vitale du cerveau.

Pour les tumeurs de bas grade, le pronostic est relativement bon : 10 à 20 ans, ou davantage, selon le sous-type. Pour les tumeurs du grade 3, les chances de survie varient de 2-3 ans à 7-9 ans, selon le sous-type. Le grade 4 regroupe les tumeurs les plus malignes, telles que les glioblastomes. Pour ce grade, la survie est de 1 à 2 ans pour les tumeurs de haut grade les plus malignes.

Incidentie : Data volgens de gegevens van het Belgisch kankerregister (invasieve tumoren).

Bij kinderen zijn hersentumoren de meest voorkomende vaste kanker : in de leeftijd van 0 tot 14 jaar vertegenwoordigt het 25 % van alle kankers. Ter vergelijking : leukemie vertegenwoordigt 26 % en lymphoma 12 %. In de categorie van 15 tot 19 jaar staan hersentumoren voor 14 % van de kinderkankers, leukemie 12 % en lymphoma 25 %. Deze gegevens hebben betrekking op de periode 2004-2009. Ze komen uit een rapport van het Kankerregister, specifiek gewijd aan kinderen en adolescenten.

Mevrouw Le Roy geeft vervolgens enkele cijfers over de overlevingskansen van personen met een hersentumor. Hersentumoren worden door WHO onderverdeeld in 4 graden. Graad 1 en 2 zijn de laaggradige, 3 en 4 de hooggradige hersentumoren. De plaats, de grootte en de infiltratie van de tumor in het gezonde weefsel zijn bepalend voor de kwaadaardigheid van de tumor. Ook laaggradige tumoren kunnen dodelijk zijn als je de pech hebt dat een vitaal deel van de hersenen aangetast wordt.

Voor laaggradige tumoren is er een relatief goede prognose van 10 à 20 jaar of meer, afhankelijk van het subtype. De overlevingskans bij graad 3 bedraagt 2-3 jaar tot 7-9 jaar, afhankelijk van het subtype. Tot graad 4 behoren de meest kwaadaardige types zoals de glioblastomen. Voor deze graad bedraagt de overleving 1 à 2 jaar bij het meest kwaadaardige hooggradige type.

L'oratrice attire l'attention des membres du groupe de travail sur le fait que le texte qu'ils ont reçu contient un historique détaillé de la lutte contre les tumeurs cérébrales. Les avancées principales ont été l'imagerie par IRM scan et TEP scan, l'IRM fonctionnelle et la cartographie fonctionnelle, l'analyse microscopique des tissus et le traitement standard.

Actuellement, le traitement standard consiste en de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ces deux dernières techniques étant parfois associées.

Toutefois, le traitement standard peut parfois s'avérer problématique. Sur le plan chirurgical, il n'est pas toujours possible d'éliminer une zone de sécurité supplémentaire, comme cela se fait pour de nombreuses autres tumeurs, parce que les tumeurs sont très souvent à proximité immédiate ou à l'intérieur même du tissu cérébral fonctionnel, si bien que leur ablation pourrait provoquer un déficit neurologique grave. Sur le plan de la radiothérapie, il s'avère que les tumeurs les plus courantes ont une sensibilité modérée aux rayons. Et il n'est pas si simple d'augmenter les doses sans risques d'effets secondaires. La chimiothérapie pose également des problèmes parce qu'à cause de la barrière hémato-encéphalique, peu de substances parviennent à pénétrer dans le cerveau.

De nouvelles thérapies font actuellement l'objet de quelques études expérimentales. En Belgique, l'*Universitair Ziekenhuis Leuven* teste la vaccination par cellules dendritiques. L'*Universitair Ziekenhuis Antwerpen* étudie quant à lui un autre type de vaccination.

Plusieurs études cliniques sont également en cours. Il y a toutefois une grande différence entre les études cliniques réalisées aux États-Unis et celles menées en Europe. Le site Internet américain <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/index> présente un aperçu de toutes les études cliniques réalisées dans le monde. Mme Le Roy n'en a retenu que les études actives. Pour les glioblastomes, elle a pu recenser sur ce site Internet un total de 226 études actives, dont 167 aux États-Unis, 18 en Allemagne, 13 en France, 6 au Royaume-Uni, 5 aux Pays-Bas et 5 en Belgique.

Les 10 millions de New-Yorkais ont donc plus de chances d'être aidés que les 10 millions de Belges de par le monde. Il n'en demeure pas moins que les études cliniques sont vitales pour les patients atteints de tumeurs cérébrales.

Voilà pourquoi l'ASBL *Werkgroep Hersentumoren* émet diverses revendications qui devraient améliorer l'accès à ces études pour les patients belges atteints de tumeurs cérébrales.

Spreekster maakt de leden van de werkgroep attent op het feit dat de tekst die zij ontvangen hebben een gedetailleerd historisch overzicht bevat van de strijd tegen hersentumoren. De voornaamste mijlpalen zijn de beeldvorming met MRI- en PET-scan, de functionele MRI en mapping, de microscopische weefselanalyse en de standaardbehandeling.

De standaardbehandeling bestaat tegenwoordig uit chirurgie, radiotherapie en chemotherapie, waarbij de twee laatste soms gecombineerd worden.

Bij de standaardbehandeling stellen er zich echter ook problemen. Op chirurgisch vlak is het niet altijd mogelijk om een extra veiligheidszone weg te halen, zoals dat wel kan bij veel andere tumoren, omdat de tumoren heel vaak tegen of in functioneel hersenweefsel zit waardoor het wegnemen hiervan ernstige neurologische uitvalsverschijnselen kan geven. Inzake radiotherapie is het zo dat de meest voorkomende tumoren matig gevoelig zijn voor radiotherapie. De dosissen opvoeren is niet zo eenvoudig wegens kans op bijwerkingen. Ook de chemotherapie stelt problemen omdat er door de bloed-hersenbarrière maar weinig middelen zijn die door kunnen dringen in de hersenen.

Op dit ogenblik lopen er enkele experimentele studies betreffende nieuwe therapieën. In België is er de dendritische cel vaccinatie die gebeurt in het Universitair Ziekenhuis in Leuven. Een andere vaccinatie gebeurt in het Universitair Ziekenhuis in Antwerpen.

Er lopen ook een aantal klinische studies. Er is echter een groot verschil tussen de klinische studies in de Verenigde Staten en in Europa. De Amerikaanse website <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/index> geeft een overzicht van alle klinische studies in de wereld. Mevrouw Le Roy heeft daaruit enkel de actieve studies geselecteerd. In totaal waren er voor glioblastoma 226 actieve studies op deze website terug te vinden, waarvan 167 in de Verenigde Staten, 18 in Duitsland, 13 in Frankrijk, 6 in het Verenigd Koninkrijk, 5 in Nederland en 5 in België.

De ongeveer 10 miljoen mensen in New York hebben dus meer kans om geholpen te worden dan de ongeveer 10 miljoen Belgen op deze wereld. Nochtans zijn klinische studies van levensbelang voor hersentumorpatiënten.

De Werkgroep hersentumoren heeft daarom in verband met klinische studies meerdere vragen die moeten leiden tot een betere toegang van hersentumorpatiënten in België tot de studies.

— Une collaboration européenne et/ou internationale. Elle est d'autant plus nécessaire que les tumeurs cérébrales relèvent des maladies rares et que plus le territoire est étendu, plus le nombre de personnes atteintes augmente.

— La simplification de la procédure à suivre pour réaliser des études cliniques en Belgique, notamment par la création d'un Comité central éthique belge. Actuellement, il faut parfois plus de six mois pour qu'une étude puisse démarrer. Récemment, une étude clinique menée en parallèle dans plusieurs pays européens a démarré avec six mois de retard en Belgique. De ce fait, moins de patients belges ont pu y participer parce que l'étude accepte un quota maximum de patients et que celui-ci a été partiellement rempli par les autres pays.

— Le recours à l'enregistrement de données par le biais d'Internet.

— L'instauration d'un climat favorable pour les firmes pharmaceutiques qui souhaitent investir dans le traitement des tumeurs cérébrales. Il s'agit d'une nécessité, car les firmes pharmaceutiques doivent peser le pour et le contre afin d'évaluer si elles récupéreront leurs investissements. Or, comme ce calcul est généralement défavorable dans le cas des tumeurs cérébrales, les firmes ne sont pas enclines à investir dans ce domaine.

— L'élaboration du design de l'étude. La sécurité du patient doit rester garantie, sans toutefois être trop restrictive. Les études de cas peuvent apporter une solution à cet égard, moyennant l'enregistrement des résultats. Les patients doivent être associés le plus tôt possible à l'élaboration du design de l'étude.

On peut aussi souligner l'existence de recherches et d'évolutions prometteuses. En matière de radiothérapie, on nourrit actuellement de grands espoirs à l'égard de l'ultrafractionnement, qui est une forme de radiothérapie très précise et localisée qui permet d'épargner davantage de tissus sains. Il s'agit d'une nouvelle thérapie qui consiste à irradier la tumeur à faible dose ($<0.75\text{Gy}$) plusieurs fois par jour.

En matière d'immunothérapie, il existe différentes thérapies vaccinales, la thérapie génique/la thérapie virale oncolytique combinée ou non à l'immunothérapie et la thérapie antivirale.

Concernant la biothérapie, Mme Le Roy fait référence à l'axitinib, qui serait une version améliorée de l'Avastin. Une étude récente a en outre montré que le témozolomide peut être combiné avec au moins trois autres agents pour inhiber la croissance des gliomes.

Des études sont également réalisées sur les biomarqueurs, qui donnent une indication sur la réaction du

— Europese en/of internationale samenwerking. Dit is ook nodig omdat hersentumoren een zeldzame ziekte zijn en hoe groter het gebied, hoe meer mensen je vindt die ermee geconfronteerd worden.

— Het vereenvoudigen van de procedure voor het opzetten van clinical trials in België; bijvoorbeeld door de oprichting van een centraal Belgisch ethisch comité. Nu duurt het soms meer dan 6 maanden voor een studie kan starten. Onlangs is een clinical trial pas 6 maanden na het van start gaan in andere Europese landen kunnen beginnen. Dit heeft voor gevolg dat er minder Belgische patiënten kunnen opgenomen worden omdat er alleen een totaal maximaal aantal patiënten is opgegeven, dat nu al gedeeltelijk ingevuld is door andere landen.

— Het gebruik maken van dataregistratie via het internet.

— Een positief klimaat scheppen voor farmaceutische bedrijven die willen investeren in therapieën voor hersentumoren. Dit is nodig omdat farmaceutische bedrijven moeten afwegen of ze de investeringen zullen terugverdienen. Bij hersentumoren is deze balans meestal negatief waardoor ze niet bereid zijn hierin te investeren.

— Sleutelen aan het design van de studie. De veiligheid van de patiënt moet gewaarborgd blijven, maar mag ook niet te beperkend zijn. Casestudies kunnen hier een oplossing zijn mits de uitkomsten geregistreerd worden. De patiënten moeten zo vroeg mogelijk bij het design van de studie betrokken worden.

Er zijn ook hoopvolle actuele ontwikkelingen en onderzoek. In verband met radiotherapie verwacht men op dit ogenblik veel van de ultrafractionering, of zeer precieze en gelokaliseerde radiotherapie, waardoor meer gezond weefsel kan worden gespaard. Dit is een nieuwe behandeling die erin bestaat de tumor verschillende malen per dag te bestralen met een kleine dosis ($<0.75\text{Gy}$).

Op het gebied van de immunotherapie zijn er verschillende vaccinatietherapieën, gentherapie/oncolytische virustherapie al dan niet in combinatie met immunotherapie en antivirale therapie.

Wat betreft de biotherapie verwijst mevrouw Le Roy naar axitinib, dat een verbeterde versie van Avastin zou zijn. Een recente studie toonde verder aan dat temozolomide gecombineerd mag worden met zeker drie andere agentia om de groei van gliomen tegen te gaan.

Er wordt ook onderzoek gedaan naar biomarkers. Een biomarker geeft een aanwijzing over je reactie op

patient à une thérapie déterminée. Mais l'absence d'un biomarqueur donné signifie-t-elle aussi que l'individu ne réagira pas à la thérapie? Il n'existe pas encore de marqueur sélectif pour les tumeurs cérébrales. Les biomarqueurs peuvent donc aider à opérer un choix de traitement lorsque plusieurs possibilités sont envisageables, mais pour autant que l'on n'exclue aucun patient d'un traitement et de son remboursement.

Il existe également des tests de sensibilité, qui permettent d'élaborer un profil de la tumeur sur la base de tests génétiques et, partant, de prescrire une médication ciblée le cas échéant. CARIS le fait aux États-Unis pour la somme de 5 000 \$. Le système n'a pas encore été développé pour les tumeurs cérébrales.

Novocure est une autre évolution à signaler. Il s'agit d'un concept intéressant, mais très onéreux pour ce qu'il apporte, raison pour laquelle aucun traitement de ce type n'a encore vu le jour dans l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA). Novocure a réussi une étude de phase III, et les résultats étaient manifestement comparables à ceux obtenus avec la chimiothérapie. Cette thérapie est considérée comme une option de traitement classique des tumeurs du système nerveux central par le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, un réseau de 21 cliniques de pointe spécialisées dans le traitement des cancers aux États-Unis. (Site Internet <http://www.nccn.org>).

La piste thérapeutique la plus évoluée est celle de l'infusion intra-artérielle après manipulation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette thérapie n'en est encore qu'en phase I, mais serait déjà prometteuse.

L'utilisation de la recherche translationnelle revêt une très grande importance. La recherche sur les tumeurs cérébrales est menée en partie dans les laboratoires (tissu tumoral, expérimentations animales, etc.), en partie dans les hôpitaux (études cliniques) et en partie dans les firmes pharmaceutiques. Il est important que tous les acteurs impliqués dans cette recherche collaborent entre eux. Un lien doit être assuré entre la recherche fondamentale, indispensable à tout progrès, et la recherche clinique, axée sur les patients. Ce lien est assuré par la recherche translationnelle, appelée aussi recherche de transfert, qui permet le transfert et l'interprétation rapides des connaissances vers des applications thérapeutiques.

En ce qui concerne l'utilisation dite « off-label » des médicaments, c'est-à-dire pour une indication autre que celle(s) pour laquelle ou lesquelles ils ont été autorisés sur le marché, Mme Le Roy tient à préciser que l'on ne teste généralement pas les médicaments pour les tumeurs cérébrales, car on dénombre très peu de tumeurs de ce genre. Cependant, ce n'est pas parce que les tests en question n'ont pas été effectués que le produit n'est pas efficace. C'est pourquoi le WGHT demande que des médicaments puissent être utilisés

een bepaalde therapie. Maar betekent de afwezigheid van een bepaalde biomarker ook dat je niet reageert op de therapie? Voor hersentumoren zijn er nog geen selectieve marker. Biomarkers kunnen dus wel helpen in de keuze van de behandeling indien er meerdere mogelijkheden zijn, maar zonder patiënten uit te sluiten voor een behandeling en voor de terugbetaling ervan.

Er bestaan ook sensitiviteitstesten, waarbij met genetische testen een profiel gemaakt wordt van de tumor, waardoor je wellicht doelgericht medicatie kan voorschrijven. CARIS doet dit in de Verenigde Staten voor een prijs van 5 000 \$. Het systeem is nog niet ontwikkeld voor hersentumoren.

Een andere ontwikkeling is Novocure. Dit is een interessant concept maar heel duur voor wat het is, reden waarom in het UZA de behandelingen nooit van de grond gekomen zijn. Novocure heeft een fase III studie doorstaan en de resultaten waren blijkbaar vergelijkbaar met chemotherapie. Deze therapie is opgenomen als een standaardbehandelingsoptie voor CNS tumoren door het National Comprehensive Cancer Network (NCCN), een netwerk van 21 vooraanstaande kankerklinieken in de Verenigde Staten. (Website <http://www.nccn.org>).

Het meest vooruitstrevend is de intra-arteriële infusie therapie na het doorbreken van de bloed-hersenbarrière (BBB). Deze therapie bevindt zich nog maar in fase I, maar zou reeds beloftevol zijn.

Zeer belangrijk is het gebruik van translationeel onderzoek. Het onderzoek naar hersentumoren speelt zich gedeeltelijk af in het laboratorium (tumorweefsel, dierproeven, ...), in ziekenhuizen (klinische studies) en in farmaceutische bedrijven. Het is belangrijk dat al deze onderzoekers samenwerken met elkaar. Er moet een schakel zijn tussen het fundamenteel onderzoek, van kapitaal belang voor elke vooruitgang, en het klinisch onderzoek dat zich op patiënten richt. Translationeel onderzoek vormt deze schakel en zorgt voor de overdracht en de snelle vertaling van kennis naar behandelingen.

Wat betreft het off-label gebruik van medicatie, het voorschrijven van een geneesmiddel buiten de indicaties waarvoor het geregistreerd is, wenst mevrouw Le Roy mee te geven dat medicatie meestal niet getest wordt voor hersentumoren omdat het aantal van deze tumoren zo beperkt is. Het is echter niet omdat deze testen niet gebeurd zijn dat het product niet werkzaam zou zijn. Daarom vraagt de Werkgroep dat geneesmiddelen off-label kunnen gebruikt worden via bijvoorbeeld medical need programma's (MNP), maar

pour d'autres indications que celles autorisées, par exemple par le biais de programmes médicaux d'urgence (« medical need programs » — MNP), mais de manière contrôlée (par exemple en passant uniquement par des centres de référence). Il est important à cet égard que les données soient enregistrées, y compris les effets secondaires.

Jusqu'à présent, Mme Le Roy n'a parlé que du « cure ». Elle aimerait pour conclure dire quelques mots sur le « care ».

Les patients qui ont la chance de survivre à une tumeur cérébrale sont confrontés à des problèmes graves très spécifiques suivant la localisation de la tumeur dans le cerveau et les conséquences du traitement. Un traitement administré pendant l'enfance présente un risque de toxicité tardive beaucoup plus élevé, car les organes sont beaucoup plus sensibles pendant la croissance aux traitements inhibiteurs de croissance tels que les thérapies contre le cancer. Les enfants en question connaissent souvent des problèmes d'apprentissage, ils risquent d'avoir du mal à continuer de suivre l'enseignement traditionnel et rencontreront également des difficultés par la suite pour trouver un travail.

Une revalidation après une lésion cérébrale non congénitale peut améliorer la qualité de vie du patient, qu'il soit adulte ou enfant. Afin que cette revalidation soit efficace, on peut procéder à des tests neuropsychologiques à différents moments et élaborer un plan de revalidation sur la base des résultats obtenus. De nouvelles méthodes sont également développées en la matière.

Cela montre aussi à quel point il est indispensable de chercher à innover et à développer des possibilités thérapeutiques plus efficaces qui permettent de réduire les effets secondaires et les lésions cérébrales. En améliorant les traitements, on améliore aussi les chances de survie, la qualité de vie et la (ré)insertion sociale du patient, et on diminue le coût pour la société.

Pour conclure, Mme Le Roy demande deux choses : des cerveaux pour l'innovation et de l'innovation pour les cerveaux. Par cette double demande, elle souligne, d'une part, la nécessité de stimuler la recherche pour le traitement (au sens « cure & care ») des tumeurs cérébrales et, d'autre part, l'importance d'assurer un accès rapide, aisé et abordable à des techniques innovantes en la matière.

2. EXPOSÉ DE MME INGRID JAGENEAU, RADIORG

Mme Jageneau indique que l'organisation RaDiOrg a vu le jour en 2008 et que sa création relève aussi de la volonté européenne de collaborer au sujet de la

wel gecontroleerd (bijvoorbeeld enkel via referentiecentra). Het is daarbij belangrijk dat de data, inclusief de bijwerkingen, geregistreerd worden.

Tot hertoe heeft mevrouw Le Roy alleen gesproken over de « cure ». Nu wil zij tot slot nog een woordje kwijt over de « care ».

Patiënten die het geluk hebben nog te leven na een hersentumor hebben heel specifieke, ernstige problemen, afhankelijk van de ligging van de tumor in de hersenen en de gevolgen van de behandeling. De behandeling op de kinderleeftijd geeft veel meer kans op late toxiciteit omdat organen in de groei veel gevoeliger zijn voor groeiremmende therapieën zoals kankertherapie. Deze kinderen ondervinden vaak leerproblemen, kunnen zich moeilijk handhaven in het gewone onderwijs en hebben later ook moeilijkheden om werk te vinden.

Voor zowel volwassenen als kinderen geldt dat hun levenskwaliteit kan worden verbeterd door revalidatie na het niet-aangeboren hersenletsel. Om dit efficiënt te laten verlopen kan men op verschillende tijdstippen neuropsychologische testen afnemen. Aan de hand van de resultaten kan men dan een revalidatieplan opstellen. Ook hiervoor worden nieuwe methoden ontwikkeld.

Deze laatste opmerking toont ook aan hoe zeer innovatie en betere behandelingsmogelijkheden, met minder nevenwerking en hersenschade, noodzakelijk zijn. Betere behandelingen betekenen betere overlevingskansen, betere levenskwaliteit, betere re-integratie in de maatschappij en lagere maatschappelijke kosten.

Tot slot vraagt mevrouw Le Roy twee zaken : hersenen voor innovatie en innovatie voor hersenen. De eerste vraag doelt op de noodzaak van het stimuleren van onderzoek naar de behandeling (« cure and care ») van hersentumoren. De tweede vraag belicht dan weer het belang van betaalbare, makkelijke en snelle toegang tot innovatieve technieken voor hersentumoren.

3. UITEENZETTING DOOR MEVROUW INGRID JAGENEAU, RADIORG

Mevrouw Jageneau licht toe dat de organisatie RaDiOrg in 2008 werd opgericht, ook onder impuls van een Europese beweging om samen te werken rond

problématique des maladies rares. Le problème se manifeste toujours de la même façon chez tous les patients, sans que l'on puisse vraiment dire que la situation est chaque fois identique. Ces maladies concernent de très petits groupes de patients.

Actuellement, RaDiOrg regroupe une cinquantaine d'organisations de patients, très différentes les unes des autres, mais elle compte aussi, parmi ses membres, des patients individuels. Cela s'explique essentiellement par le fait qu'en raison de la rareté de leur maladie, ces patients ne trouvent pas d'organisation de patients à laquelle adhérer. En outre, la situation linguistique en Belgique ne facilite pas les choses. Aux Pays-Bas, par exemple, on peut créer une organisation de patients regroupant une cinquantaine de personnes, mais en Belgique, on a d'office deux organisations, ce qui ne facilite pas les choses.

Pour savoir ce qu'il y a lieu d'entendre par « maladie rare », il faut se référer à la définition européenne officielle. Mme Jageneau souligne que quelle que soit la cause de l'affection, tous les patients sont confrontés aux mêmes problèmes : diagnostic tardif ou erroné, manque d'informations, stress psychologique, soucis financiers et accès limité à des soins adaptés et de qualité. Il arrive souvent que des patients reçoivent pendant des années un traitement non adapté — et qui a aussi un coût — ou ignorent quel spécialiste traite leur maladie. Il n'est pas rare non plus qu'ils soient confrontés à des difficultés financières dues à l'absence de remboursement pour les traitements reçus.

RaDiOrg s'est assigné une mission très ambitieuse puisqu'elle se veut le porte-parole des personnes souffrant d'une maladie rare, ce qui, bien entendu, est loin d'être évident. L'objectif essentiel est d'améliorer la qualité de vie des patients, voire de les guérir, ce qui n'est malheureusement pas toujours possible. Pour certaines maladies, il est possible d'accroître la qualité de vie du patient par des soins adaptés. Mais lorsqu'il s'agit d'une maladie rare, la tâche n'est pas aisée car l'offre de soins est souvent très fragmentée. Si un médicament orphelin est disponible — ce qui n'est le cas que pour un groupe très restreint de patients — il faut faire en sorte qu'il soit remboursé.

Un autre domaine qui est souvent négligé est l'accompagnement psychosocial. La plupart du temps, on se focalise sur l'aspect médical et les patients sont bien obligés de s'en accommoder.

En ce qui concerne les activités de RaDiOrg, le niveau européen est très important. C'est ainsi qu'EURORDIS (Organisation européenne pour les maladies rares, European Organisation for Rare Diseases) apporte à RaDiOrg un soutien très substantiel. Il va sans dire que RaDiOrg assume aussi les tâches classiques, comme celle d'informer les membres, y compris par le biais de son site Internet et de

de problematiek van zeldzame ziekten. Deze problematiek is tegelijk bij iedereen dezelfde maar toch telkens verschillend. Het gaat over zeer kleine groepjes van mensen.

Momenteel zijn een 50-tal patiëntenorganisaties lid van RaDiOrg, die onderling zeer divers zijn. Ook individuele patiënten zijn lid, vaak omdat zij omwille van de zeldzaamheid van hun ziekte niet bij een patiëntenorganisatie terecht kunnen. De taalsituatie in België bemoeilijkt dit nog. In Nederland bijvoorbeeld kan je een patiëntenorganisatie oprichten met 50 personen, maar in ons land heb je dan al twee organisaties, wat de werking niet bevordert.

Om een « zeldzame ziekte » te definiëren wordt de officiële Europese definitie gebruikt. Mevrouw Jageneau benadrukt dat wat ook de oorzaak van de aandoening is, iedereen dezelfde problemen heeft : laattijdige of foute diagnose, gebrek aan informatie, psychologische stress, financiële zorgen en beperkte toegang tot aangepaste, kwalitatieve zorg. Patiënten krijgen vaak jarenlang foute behandelingen, die ook geld kosten, of zijn niet op de hoogte welke specialist hun ziekte behandelt. Financiële problemen worden dikwijls veroorzaakt door behandelingen die niet terugbetaald worden.

RaDiOrg heeft een zeer ambitieuze missie doordat het de stem wil zijn van de mensen met een zeldzame ziekte. Dit is uiteraard niet evident. Het allerbelangrijkste is het verbeteren van de levenskwaliteit van de patiënten. Dit kan genezing zijn, maar dat is jammer genoeg niet voor iedereen haalbaar. Voor sommige ziekten zal de levenskwaliteit echter al verhogen door aangepaste zorg te krijgen en dat is niet steeds gemakkelijk in het geval van een zeldzame ziekte, waar zorg vaak zeer gefragmenteerd is. Als er al een weesgeneesmiddel beschikbaar is, wat maar voor een zeer kleine groep het geval is, dan zou het goed zijn indien dit terugbetaald werd.

Ook voor het psychisch-sociale aspect is vaak geen aandacht. Het gaat vaak enkel over het medische aspect en de patiënten moeten het voor het overige maar zien te bolwerken.

Wat betreft de activiteiten van RaDiOrg is het Europese niveau zeer belangrijk. Het is ook een groot hulpmiddel omdat EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) veel ondersteuning geeft. Uiteraard neemt RaDiOrg ook de klassieke taken op zich, zoals het geven van informatie aan de leden, ook via de website en Facebook. Zeker voor individuele patiënten is het belangrijk dat de organisatie op de één

Facebook. Il est important que l'organisation soit accessible d'une manière ou d'une autre, surtout pour les patients individuels, afin qu'elle puisse les orienter vers les services adéquats.

Cette année, RaDiOrg travaille spécifiquement sur deux projets. La « Patients Academy » est un projet de formation qui vise à faire en sorte que les patients puissent jouer leur rôle en tant que partenaires, ce qui est essentiel dans le domaine des maladies rares. Il est important qu'ils soient bien informés au sujet de l'affection dont ils souffrent, des possibilités qui existent, du développement de médicaments, etc. Il y a peu, un atelier « communication » a été organisé. Il n'est pas toujours évident, en effet, pour les organisations de patients de savoir comment elles peuvent communiquer avec leurs membres et avec le grand public. Cette année, les travaux portent sur des tests cliniques.

L'autre projet est « Europlan ». Il s'agit d'un projet européen mené dans le cadre de l'EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases). RaDiOrg organisera un congrès à ce sujet le 28 février 2014, conjointement avec le SPF Santé publique. L'objectif est de faire en sorte que les stratégies mises en œuvre par les États membres pour lutter contre les maladies rares puissent s'articuler d'une manière harmonieuse au niveau européen. Le travail préparatoire s'effectuera au sein de groupes de travail où il sera également question évidemment des médicaments orphelins, de la recherche scientifique, etc.

3. EXPOSÉ DE MME ILSE WEEGHMANS, VLAAMS PATIËNTEN PLATFORM

Mme Weeghmans, directrice de la Vlaams Patiënten Platform (VPP), présentera tout d'abord brièvement la VPP, puis les critères pour l'innovation qui ont été élaborés au sein de la VPP, et parlera enfin de l'implication des patients et du remboursement de certaines thérapies nouvelles et innovantes.

La VPP a été créée en 1999 et a pour origine la grande frustration de certaines associations de patients de ne pas avoir été considérées par le monde politique comme un partenaire représentatif. Une vingtaine de membres fondateurs ont alors porté la VPP sur les fonts baptismaux, et cette plate-forme rassemble aujourd'hui près de 100 associations de patients. L'expertise relative aux maladies chroniques reste aux mains des associations de patients, mais la VPP a la capacité de réunir ces associations et de dresser l'inventaire des problèmes et des besoins communs. Pour la VPP, il est crucial de tendre vers des soins accessibles pour tous et vers la participation active des patients, y compris dans la politique.

of andere manier beschikbaar is om hen door te verwijzen.

RaDiOrg werkt dit jaar specifiek aan twee projecten. « Patients Academy » is een vormingsproject dat werd opgestart omdat het in het domein van de zeldzame ziekten heel belangrijk is dat patiënten hun rol kunnen spelen als partner. Daarvoor is wel heel veel kennis noodzakelijk over de eigen aandoening, over wat er beschikbaar is, de ontwikkeling van geneesmiddelen, enzovoort. Onlangs werd een workshop communicatie georganiseerd, want het is voor patiëntenorganisaties niet steeds evident te weten hoe ze kunnen communiceren met hun eigen leden en met het grote publiek. Dit jaar wordt ook gewerkt rond klinische testen.

Een ander project is « Europlan ». Dit is een Europees project in het kader van EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases), waar RaDiOrg samen met de overheidsdienst Gezondheid volgend jaar een congres zal organiseren op 28 februari 2014. De bedoeling ervan is dat de strategieën die de lidstaten moeten uitwerken rond zeldzame ziekten, op een harmonieuze manier zouden tot stand komen in Europa. De voorbereiding hiervan zal per werkgroepen gebeuren waarbij ook klinische testen, weesgeneesmiddelen, wetenschappelijk onderzoek enzovoort natuurlijk op tafel zullen komen.

3. UITEENZETTING DOOR MEVROUW ILSE WEEGHMANS, VLAAMS PATIËNTEN PLATFORM

Mevrouw Weeghmans, directrice van het Vlaams Patiënten Platform (VPP), zal eerst een korte voorstelling geven van het VPP, vervolgens ingaan op de criteria voor innovatie die binnen het VPP werden opgesteld en daarna de betrokkenheid van de patiënten en de terugbetaling van nieuwe en innovatieve therapieën behandelen.

Het VPP is opgericht in 1999 vanuit de grote frustratie van patiëntenverenigingen dat zij door het beleid niet als representatieve partner werden beschouwd. Een twintigtal stichtende leden hebben daarop het VPP boven de doopvont gehouden, dat vandaag een ledenbestand van bijna 100 patiëntenverenigingen telt. De expertise rond de chronische ziekten blijft zitten bij de patiëntenverenigingen, maar het VPP is sterk in het samenbrengen van de patiëntenverenigingen en het in kaart brengen van de gemeenschappelijke knelpunten en noden. Streven naar een toegankelijke zorg voor iedereen en de actieve deelname van patiënten, ook aan het beleid, is voor het VPP erg belangrijk.

La VPP a pour objectifs d'attirer l'attention sur les besoins communs, de défendre les intérêts du patient, de diffuser des informations compréhensibles sur les décisions politiques, de rechercher des solutions en concertation avec les patients et de représenter les patients au niveau politique.

Le pendant francophone de la VPP est la Ligue des Usagers des Services de Santé (LUSS). Les activités de la LUSS sont reconnaissables: elles visent elles aussi à favoriser la qualité de vie des usagers et des patients, ainsi que la participation de ces derniers à la politique sanitaire. Quelque 80 associations de patients sont membres de cette organisation. La LUSS est financée par les trois ministres compétents de la santé; la LUSS et la VPP travaillent en étroite collaboration et en concertation structurelle réciproque.

Critères pour l'innovation

De nombreuses thérapies innovantes ont déjà été passées en revue lors des auditions organisées précédemment par le groupe de travail. La VPP constate que toute une série d'aspects reviennent fréquemment, indépendamment de la thérapie proprement dite.

Les thérapies sont souvent déterminées en partie par l'offre. De nouvelles idées sont évidemment nécessaires, mais le patient est bien souvent oublié à cet égard. Un premier critère pour l'innovation est donc l'implication du patient. Il est important de savoir que les patients peuvent eux aussi indiquer où se situent certains besoins importants et dans quels aspects ou quelles pathologies il n'existe pas encore de médicaments, afin de pouvoir orienter la recherche innovante dans une direction donnée.

Deuxième critère pour l'innovation, selon la VPP: l'efficacité. Une nouvelle évolution permet-elle réellement d'aboutir à un meilleur diagnostic, à un meilleur traitement ou à la guérison de la maladie? La nouvelle thérapie a-t-elle simplement pour effet de stabiliser la maladie? L'efficacité de la thérapie doit être clairement définie, d'autant plus que les thérapies innovantes sont souvent très coûteuses.

Un troisième critère est celui de la liberté de choix, qui est en partie liée à l'accessibilité financière. Si plusieurs thérapies sont disponibles, il est important que les patients aient le choix et qu'ils puissent faire un choix conscient, en concertation avec le médecin ou l'équipe thérapeutique.

L'accessibilité est aussi un critère. Il est essentiel de toujours tendre vers des soins de santé abordables et accessibles, en particulier en ce qui concerne les thérapies innovantes. Malheureusement, ce critère pose souvent problème, surtout pour les nouvelles thérapies. Lorsqu'une thérapie n'est pas encore rem-

Het VPP heeft als doelstellingen het aankaarten van gemeenschappelijke noden, het verdedigen van de belangen van de patiënt, geven van informatie in begrijpbare taal over beleidsbeslissingen, oplossingen zoeken in overleg met patiënten en het vertegenwoordigen van patiënten op beleidsniveau.

De Franstalige tegenhanger van het VPP is de *Ligue des Usagers des Services de Santé* (LUSS). De activiteiten van LUSS zijn herkenbaar: ook zij trachten de levenskwaliteit van gebruikers en van patiënten te bevorderen, evenals de participatie van patiënten aan het gezondheidsbeleid. Ongeveer 80 patiëntenverenigingen zijn lid van hun organisatie. LUSS wordt gefinancierd door de drie bevoegde ministers van Gezondheid en er bestaan een nauwe samenwerking en structureel overleg tussen LUSS en VPP.

Criteria voor innovatie

In de voorgaande hoorzittingen die door de werkgroep werden georganiseerd zijn al heel wat innovatieve therapieën de revue gepasseerd. Het VPP stelt vast dat een heel aantal zaken vaak terugkomen, los van de therapie waar het precies over gaat.

Therapieën zijn dikwijls deels aanbodgestuurd. Het is natuurlijk nodig dat er nieuwe ideeën komen, maar vaak wordt de patiënt in dat verhaal over het hoofd gezien. Een eerste criterium voor innovatie is daarom de betrokkenheid van de patiënt. Het is belangrijk te weten dat ook patiënten kunnen aangeven waar er zich belangrijke noden bevinden en waar nog geen geneesmiddel voor bestaat, om zo richting te kunnen geven aan innovatief onderzoek.

Een tweede criterium voor innovatie voor het VPP is effectiviteit. Leidt een nieuwe ontwikkeling wel degelijk tot een betere diagnose, een betere behandeling of een herstel van de ziekte? Of zorgt de nieuwe therapie ervoor dat de ziekte niet verergert? De effectiviteit van de therapie moet duidelijk zijn, zeker gelet op het feit dat innovatieve therapieën vaak bijzonder duur zijn.

Een derde criterium is dat van de keuzevrijheid, wat gedeeltelijk samenhangt met de betaalbaarheid. Indien er verschillende therapieën beschikbaar zijn, is het belangrijk dat patiënten een keuze krijgen en een bewuste keuze kunnen maken, in overleg met de arts of het behandeld team.

Ook toegankelijkheid is een criterium. Zeker voor innovatieve therapieën is het essentieel te blijven streven naar een betaalbare en toegankelijke gezondheidszorg. Jammer genoeg is dat in het bijzonder voor nieuwe therapieën vaak problematisch. Als de therapie nog niet wordt terugbetaald zet je eigenlijk een stap in

boursée, on se dirige en fait vers des soins de santé à deux vitesses : un système de soins pour les patients qui sont en mesure de payer une thérapie donnée, et un autre système pour ceux qui ne peuvent pas se la permettre. Précisons toutefois que, pour la VPP, l'accessibilité recouvre non seulement l'accessibilité financière des soins de santé, mais aussi l'accès à des informations fiables et compréhensibles.

Un autre critère pour l'innovation est la protection de la vie privée. Sont ici concernés aussi bien les thérapies que les échanges de données, les biobanques ou des aspects comme le consentement des patients. L'innovation peut aussi signifier, par exemple, qu'un patient pourra bénéficier de soins à domicile le plus longtemps possible grâce à une série de solutions technologiques dans l'organisation des soins à domicile. À cet égard également, le patient ou l'utilisateur doit avoir le choix et donner son accord.

La sécurité est un autre élément à prendre en compte. Des questions sur les risques potentiels ou la responsabilité méritent absolument d'être posées.

Enfin, le dernier critère est l'intégration de la nouvelle thérapie dans un processus de soins. Il est clair que l'encadrement dans son ensemble — en ce compris le suivi, la prise en charge et la revalidation — doit former un tout organisé autour du patient et ne doit pas être uniquement fonction de l'offre.

Implication des patients

Le mot « patient » vient du latin « *patientia* », qui signifie souffrir, endurer, persévérance ou endurance. Il a une signification plutôt passive : le patient « attend ... ». Il est toutefois possible de donner à la signification plus large de « persévérance », « d'endurance », une interprétation active conduisant le patient à s'impliquer davantage. Il faut pour cela être à l'écoute des besoins du patient. Mme Weeghmans s'explique en donnant deux exemples.

Elle cite tout d'abord la « *James Lind Alliance* » (JLA), au Royaume-Uni, qui a pour objectif de réunir autour de la même table patients, soignants, professionnels et cliniciens afin qu'ils élaborent ensemble l'agenda de recherche et fixent les problèmes à résoudre et études à mener en priorité. En effet, il y a encore beaucoup de choses à améliorer dans la manière dont les agendas de recherche sont définis actuellement, et la contribution des patients et associations de patients pourrait être déterminante.

Le deuxième exemple concerne les soins ciblés par une médecine personnalisée. La *Vlaams Patiëntenplatform* (VPP) a publié sur son site Internet www.Vlaamspatientenplatform.be une note qui expose son point de vue à cet égard. La médecine personnalisée signifie que dans un proche avenir, il sera possible de

de richten van een gezondheidszorg met twee snelheden, één voor de patiënten die een bepaalde therapie kunnen betalen, en een andere voor hen die dat niet kunnen. Toegankelijkheid omhelst voor het VPP echter niet enkel de financiële toegankelijkheid van de gezondheidszorg, maar ook de toegang tot betrouwbare en verstaanbare informatie.

Een volgend criterium voor innovatie is de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. Dat gaat zowel over therapieën, gegevensuitwisseling, biobanken en privacy als de toestemming van de patiënten. Innovatie kan bijvoorbeeld ook betekenen dat een patiënt dankzij een aantal technologische oplossingen in de thuiszorgsituatie zo lang mogelijk thuis kan blijven. Ook daar moet de patiënt of gebruiker de keuze hebben en er zijn toestemming voor geven.

Ook met veiligheid moet rekening worden gehouden. Vragen rond de potentiële risico's of rond aansprakelijkheid moeten zeker gesteld worden.

Het laatste criterium ten slotte is de integratie van de nieuwe therapie in een zorgproces. Het is duidelijk dat de hele omkadering, inclusief nazorg, opvang en revalidatie, één geheel moet vormen, georganiseerd rond de patiënt en niet vanuit het aanbod gestuurd.

Betrokkenheid van patiënten

Het woord « patiënt » komt van het Latijnse *patientia*, dat lijden, dulden, volharding of geduld betekent. Het heeft nogal een passieve betekenis : de patiënt « wacht op ... ». De ruimere betekenis van « volharding, geduld » kan je echter brengen tot een actieve invulling waarbij de patiënt meer betrokken wordt. Dit kan door te luisteren naar de noden van de patiënt en daarover kan mevrouw Weeghmans twee voorbeelden geven.

Een eerste voorbeeld is dat van de James Lind Alliance (JLA) uit het Verenigd Koninkrijk, dat tot doel heeft patiënten, verzorgenden, professionals en klinici rond de tafel te brengen om samen de onderzoeksagenda op te stellen en samen vast te leggen aan welke knelpunten en onderzoeken prioriteit wordt gegeven. De wijze waarop vandaag een onderzoeksagenda wordt gemaakt laat immers nog veel ruimte voor verbetering en de inbreng van patiënten en patiëntenverenigingen kan heel belangrijk zijn.

Een tweede voorbeeld betreft de gerichte zorg door gepersonaliseerde geneeskunde. Het VPP heeft daarover een standpunttekst, die beschikbaar is op de website www.Vlaamspatientenplatform.be. Gepersonaliseerde geneeskunde betekent dat in de nabije toekomst op basis van zijn genetisch profiel wordt

déterminer à partir du profil génétique du patient quels médicaments sont les plus efficaces pour lui. Autrement dit, pour une même maladie, un médicament donné conviendra parfaitement à certains patients, alors qu'il faudra proposer une autre thérapie à d'autres patients.

En soi, la médecine personnalisée maximise les chances de trouver un traitement d'une très grande efficacité, ce qui mérite certainement d'être encouragé. La VPP a quand même ponctué le texte de son point de vue de quelques points d'interrogation, par exemple sur le droit de savoir ou de ne pas savoir. Tout le monde ne veut pas nécessairement connaître son profil génétique, par peur, par exemple, qu'il révèle un risque de contracter telle ou telle maladie. Il faut également tenir compte du droit à la vie privée, tout comme de l'accessibilité aux soins. Telle ou telle thérapie est-elle ou non remboursée? Est-elle accessible à tout un chacun? Il s'agit de ne pas créer une médecine à deux vitesses, que la VPP rejette catégoriquement. La capacité à assumer le coût et la solidarité sont également essentielles car l'on peut se demander si chaque citoyen sera encore disposé à cotiser si certains médicaments ne sont accessibles qu'à une partie de la population. La VPP milite ardemment pour cette solidarité. Il est clair qu'il convient d'accorder une attention permanente à cette problématique et qu'il faut réfléchir à la manière de concevoir le système de santé (incluant les thérapies innovantes) pour garantir la solidarité, y compris pour les générations futures.

Remboursement

En ce qui concerne le remboursement, Mme Weeghmans souhaite aborder tout d'abord la procédure standard de remboursement par l'intermédiaire de la Commission de remboursement des médicaments (CRM).

Elle trouve que les décisions de la CRM manquent de transparence. Le grand public est peu au courant, voire ignore totalement, que les décisions sont publiées sur le site Internet de l'INAMI. Elles sont très bien cachées et il faut vraiment chercher pour les trouver. En outre, il s'avère que les décisions sont peu lisibles, voire ne le sont pas du tout, et qu'il est très difficile d'en extraire les motivations. Ainsi, une décision négative, c'est-à-dire une décision de non-remboursement, devrait indiquer en langage courant qu'il existe une alternative meilleure et moins chère, raison pour laquelle la CRM rend un avis négatif.

Actuellement, les décisions de non-remboursement sont souvent liées à des impératifs budgétaires. Il importe néanmoins de prendre également en compte la qualité de vie. Pour les personnes atteintes d'une maladie chronique, il est certainement très important de souligner la plus-value apportée, par exemple, par

gekeken bij welk geneesmiddel die persoon het meest baat zal hebben. Dit betekent dat voor één bepaalde ziekte sommige patiënten gebaat zullen zijn bij een geneesmiddel, en dat voor anderen een andere therapie zal voorgesteld moeten worden.

Op zich geeft gepersonaliseerde geneeskunde veel kansen op een zeer effectieve behandeling en dit moet zeker aangemoedigd worden. Toch heeft het VPP er in de standpunttekst een aantal vraagtekens bij geplaatst, bijvoorbeeld over het recht op te weten of niet te weten. Niet iedereen wil zijn genetisch profiel kennen, bijvoorbeeld omdat daaruit kan blijken dat iemand een kans heeft op het krijgen van een bepaalde ziekte. Er moet hier ook rekening worden gehouden met het recht op privacy, net zoals met de toegankelijkheid. Worden deze al dan niet therapieën terugbetaald? Zijn ze toegankelijk voor iedereen? Dit hangt samen met een systeem op twee snelheden, waar het VPP zeker geen voorstander van is. Ook de betaalbaarheid en de solidariteit zijn belangrijk want indien slechts een deel van de bevolking geholpen zal zijn met een geneesmiddel, is iedereen dan wel bereid om hiervoor te blijven betalen? Het VPP is een grote voorstander van deze solidariteit. Het is duidelijk dat daar blijvend aandacht aan moet worden besteed en dat moet worden nagedacht over de wijze waarop we het gezondheidssysteem, inclusief innovatieve therapieën, kunnen klaarmaken om de solidariteit te waarborgen, ook voor de volgende generaties.

Terugbetaling

Inzake terugbetaling wil mevrouw Weeghmans eerst ingaan op de standaard terugbetalingsprocedure via de Commissie Terugbetaling Geneesmiddelen (CTG).

Over de beslissingen van het CTG is weinig transparantie. Het grote publiek weet niet of nauwelijks dat het de beslissingen kan terugvinden op de website van het RIZIV. Ze zijn heel erg goed verborgen en je moet er echt wel even naar zoeken. Bovendien blijkt dat de beslissingen weinig of niet leesbaar zijn en dat het erg moeilijk is de motivatie erin terug te vinden. Een negatieve beslissing, dus een beslissing tot niet-terugbetaling, zou bijvoorbeeld in mensentaal kunnen vermelden dat er een beter en goedkoper alternatief is, wat de reden is voor het negatief advies van de CTG.

Beslissingen rond terugbetalingen gebeuren nu vaak op basis van budget, maar het is belangrijk om daar ook de levenskwaliteit in mee te nemen. Zeker voor personen met een chronische ziekte kan het heel erg belangrijk zijn om aan te geven wat de meerwaarde is van bijvoorbeeld de inname van een geneesmiddel 5

la prise d'un médicament à cinq reprises sur la journée plutôt qu'en une seule fois. Une telle information peut être d'une importance cruciale pour les patients qui veulent continuer à travailler malgré leur affection. La législation prévoit que les fabricants de médicaments peuvent déposer une demande de remboursement et que la CRM peut elle-même introduire des dossiers. Pourtant, elle le fait rarement, voire pas du tout. La VPP se demande si, à l'avenir, des groupes de patients ou des associations de patients ne pourraient pas peser sur la prise en compte du critère de la qualité de vie. Supposons par exemple que le Dafalgan soit remboursé pour la fièvre et qu'une association de patients souligne qu'il est également utilisé pour des inflammations; cela lui permettrait de faire valoir qu'un médicament donné pourrait également être remboursé pour un autre usage.

Une étude de la Fondation Roi Baudouin, menée en collaboration avec le Centre fédéral d'expertise des soins de santé, est actuellement réalisée sur la consultation de patients comme composante du processus de remboursement. Le premier volet de l'étude est terminé et le second est en préparation. L'étude se penche sur la manière dont les patients peuvent être associés au processus de remboursement. Elle cherche également à déterminer de quelle manière les associations de patients peuvent jouer un rôle à cet égard.

La VPP se réjouit qu'il existe en Belgique un système tel que le maximum à facturer (MAF). Il s'agit d'un excellent système pour les personnes qui doivent faire face à de nombreux frais médicaux, pour autant que ceux-ci fassent l'objet d'un remboursement. En revanche, le MAF n'est malheureusement pas un bon système pour les personnes qui doivent supporter de nombreux frais médicaux non remboursés. En effet, ces frais n'entrent pas en ligne de compte pour le MAF et le patient n'atteint dès lors pas facilement son plafond. La VPP se demande si le MAF ou le MAF chronique ne pourrait pas à l'avenir tenir compte davantage des besoins de la population par groupe de patients.

Il faut également souligner à ce sujet que souvent, les thérapies innovantes n'entrent pas directement en ligne de compte pour le système de remboursement et ne sont dès lors pas prises en considération pour le MAF. Certaines personnes doivent donc supporter des frais élevés. Le MAF manque son objectif en l'occurrence.

D'autres procédures de remboursement spécifiques sont le Fonds spécial de solidarité, les protocoles d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence. Mme Weeghmans illustre ses propos en prenant l'exemple d'une maladie rare, à savoir l'hypertension pulmonaire. Les patients atteints de cette maladie introduisent auprès du Fonds spécial de solidarité une demande de remboursement pour les médicaments qui sont très onéreux en l'occurrence. Vu

maal per dag tegen 1 maal per dag. Voor patiënten die ondanks hun aandoening aan het werk willen blijven, kan dergelijke informatie van levensbelang zijn. De wetgeving voorziet dat producenten van geneesmiddelen een terugbetalingsaanvraag kunnen doen en dat de CTG zelf dossiers kan indienen. Dit laatste gebeurt weinig of niet. Het VPP vraagt zich af of patiëntengroepen en patiëntenverenigingen in de toekomst geen rol kunnen opnemen in het mee in rekening brengen van het criterium van de kwaliteit van leven. Stel bijvoorbeeld dat Dafalgan terugbetaald zou zijn voor koorts, en dat een patiëntenvereniging zegt dat zij dat gebruiken voor ontstekingen, dan kan dit aangeven dat voor een bepaald geneesmiddel ook een ander gebruik terugbetaald zou kunnen worden.

Er loopt momenteel een studie van de Koning Boudewijnstichting samen met het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg betreffende het consulteren van patiënten als onderdeel van het terugbetalingsproces. Het eerste deel van deze studie is afgerond en het tweede deel staat in de steigers. Deze studie onderzoekt hoe patiënten betrokken kunnen worden als onderdeel van het terugbetalingsproces. Er wordt ook gekeken op welke manier patiëntenverenigingen daar een rol in kunnen spelen.

De VPP is heel blij dat er in België een systeem bestaat zoals de maximumfactuur (MAF). Dit is een zeer goed systeem voor personen met veel medische kosten, maar vooral als de medische kosten ook terugbetaald worden. De MAF is jammer genoeg geen goed systeem voor mensen met veel medische kosten die niet terugbetaald worden. Dit betekent immers dat ze niet meetellen in de teller van de MAF en je geraakt op die manier dus niet snel aan je plafond. De VPP vraagt zich af of de MAF of de chronische MAF in de toekomst niet gericht per patiëntengroep naar de noden van mensen kan werken.

Hierbij valt ook op te merken dat innovatieve therapieën vaak niet onmiddellijk in aanmerking komen in het terugbetalingssysteem, waardoor ze niet meetellen in de MAF. Op die manier hebben mensen wel zware kosten maar schiet de MAF hier zijn doel voorbij.

Andere specifieke terugbetalingsprocedures zijn het Bijzonder Solidariteitsfonds, Compassionate Use en Medical Need. Als voorbeeld verwijst mevrouw Weeghmans hier naar een zeldzame ziekte, namelijk pulmonale hypertensie. Voor deze ziekte doen patiënten een aanvraag voor terugbetaling voor de dure geneesmiddelen bij het Bijzonder Solidariteitsfonds. Omdat het over zeer dure geneesmiddelen gaat, wordt dit door het ziekenhuis volledig voorgeschoten, maar

leur coût extrêmement élevé, ces médicaments sont entièrement avancés par l'hôpital alors que le Fonds de solidarité ne rendra sa décision de remboursement que 6 à 8 mois plus tard. Il peut aussi décider de ne rembourser que 60 ou 70 % du montant. Même si ce n'est déjà pas mal en soi, on constate que les hôpitaux universitaires avancent le prix du médicament, car celui-ci est tout simplement inabordable pour les patients. Il est donc important de réduire le délai d'examen et de veiller à plus de transparence, mais les frais sont parfois tellement élevés qu'il est totalement irréaliste de demander aux patients de les supporter eux-mêmes, ne serait-ce qu'en partie.

4. EXPOSÉ DE M. CHARLES VAN DER STRATEN WAILLET, DU BELGIAN BRAIN COUNCIL

M. van der Straten Waillet fournit tout d'abord quelques informations concernant le Belgian Brain Council (BBC), qui rassemble une vingtaine d'associations, des neurologues, des neuropsychiatres, des firmes pharmaceutiques et des associations de patients. Les principaux objectifs poursuivis sont relativement simples: améliorer la connaissance et la visibilité des pathologies cérébrales auprès des autorités publiques et de la population, réclamer plus d'attention et de moyens pour la recherche dans ce domaine ainsi que pour le traitement, la prise en charge, le remboursement des soins et la qualité de vie des patients concernés. Le BBC vise également à permettre une meilleure connaissance partagée des défis communs.

Le BBC a été fondé lorsque des neurologues et des neuropsychiatres ont constaté par eux-mêmes que la communication entre eux et avec les autres acteurs était en train de devenir plus difficile. Il s'agit donc d'une plate-forme d'échange d'informations. Quatre congrès ont déjà été organisés.

Il n'est pas évident de présenter brièvement le BBC, car il se compose d'associations très différentes. Pour préparer sa présentation, M. van der Straten Waillet a consulté trois associations: la ligue de la sclérose en plaques, qu'il préside depuis déjà 16 ans, la ligue Parkinson et la ligue Alzheimer. Ces trois associations représentent respectivement quelque 12 000, 30 000 et 80 000 personnes. Il n'est pas possible de donner des chiffres précis, car il n'existe pas de registre des patients souffrant de ces affections. Il ne fait toutefois aucun doute qu'il s'agit d'un groupe croissant de la population. De plus, les chiffres précités ne tiennent pas compte des 180 000 personnes démentes vivant dans notre pays, alors que des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer sont comptabilisées dans ce groupe.

M. van der Straten Waillet a dressé une liste des évolutions les plus marquantes des dernières années, en les classant en deux catégories: les évolutions

een beslissing over terugbetaling door het Solidariteitsfonds volgt pas 6 à 8 maanden later. De beslissing kan zijn dat er maar 60 % of 70 % wordt terugbetaald. Dit is op zich al heel veel, maar door de zeer hoge kost van het geneesmiddel wordt vastgesteld dat de universitaire ziekenhuizen het voorschieten omdat het gewoon niet betaalbaar is voor de patiënten. Een snellere doorlooptijd en meer transparantie is dus wel belangrijk, maar soms zijn de kosten zo enorm hoog dat het gewoon niet realistisch is aan patiënten te vragen dat zij die, zelfs gedeeltelijk, zouden dragen.

4. UITEENZETTING DOOR DE HEER CHARLES VAN DER STRATEN WAILLET, BELGIAN BRAIN COUNCIL

De heer van der Straten Waillet geeft eerst wat informatie over de Belgian Brain Council (BBC), die een 20-tal verenigingen groepeerd, evenals neurologen, neuropsychiaters, farmabedrijven en patiëntenverenigingen. De hoofddoelstellingen zijn vrij eenvoudig: de kennis en zichtbaarheid van pathologieën van hersenen verhogen bij overheid en bevolking, en meer aandacht en middelen vragen voor onderzoek, behandeling, opvang, terugbetaling en levenskwaliteit van personen met «breinpathologieën». Ook een betere onderlinge kennis van gemeenschappelijke uitdagingen is een doelstelling van BBC.

BBC is tot stand gekomen omwille van het feit dat neurologen en neuropsychiaters zelf vaststelden dat de communicatie tussen hen onderling en met de andere actoren, moeilijker aan het worden was. BBC is dus een platform voor de uitwisseling van informatie. Er werden al vier congressen georganiseerd.

De verenigingen die lid zijn van BBC lopen behoorlijk uiteen, wat een korte voorstelling van BBC zoals vandaag bemoeilijkt. Voor deze voorstelling heeft de heer van der Straten Waillet drie verenigingen geraadpleegd: de MS-Liga, waarvan hijzelf al 16 jaar voorzitter is, de Parkinson Liga en de Alzheimer Liga. De MS-Liga vertegenwoordigt ongeveer 12 000 personen, de Parkinson Liga ongeveer 30 000 en Alzheimer ongeveer 80 000. Precieze cijfers geven is onmogelijk vermits er geen register bestaat van patiënten met deze aandoeningen. Het is echter duidelijk dat het gaat om een toenemende bevolkingsgroep. Bovendien houden deze cijfers geen rekening met de 180 000 dementerenden die ons land ook telt, alhoewel een deel van de Alzheimer patiënten ook in deze groep geteld worden.

De heer van der Straten Waillet heeft de opvallendste evoluties van de laatste jaren opgelijst en in twee groepen ingedeeld: de wetenschappelijke evoluties en

scientifiques, d'une part, et les évolutions non scientifiques, d'autre part. Il n'évoquera pas les évolutions scientifiques, car d'autres personnes sont beaucoup plus compétentes en la matière. Il est néanmoins important de garder à l'esprit que le thème abordé se subdivise en deux branches, à savoir les aspects scientifiques et les aspects non scientifiques, qui sont plutôt d'ordre sociétal.

Tout le monde a eu vent des (r)évolutions scientifiques qui se sont produites. On peut citer la recherche sur les cellules souches, les avancées décisives en biogénétique, la réparation tissulaire et les avancées révolutionnaires en matière d'imagerie non invasive. Ces évolutions ont fait naître de réelles attentes, y compris pour la sclérose en plaques, alors qu'on ne pouvait pas en dire autant il y a dix ans.

Concernant les évolutions non scientifiques, il faut souligner l'évolution du statut des patients, qui ont davantage voix au chapitre et se font davantage entendre que par le passé. Il s'agit d'un paramètre très important pour certaines maladies, car en consultant davantage les patients, les scientifiques recueillent des mines d'informations. Le monde scientifique est également davantage disposé à écouter et fait preuve d'une plus grande modestie. On accorde davantage d'attention aux thérapies alternatives, et la reconnaissance des habitudes de vie et des facteurs environnementaux revêt une grande importance à cet égard. Une autre évolution non scientifique concerne les nouvelles formes de coopération au sein du «réseau de soins». Il s'agit de facteurs importants dès lors qu'ils permettent une meilleure coopération. Cela ouvre la voie à des évolutions voire à des révolutions. Enfin, il convient de souligner une évolution sociétale, à savoir l'autonomie accrue des patients, y compris en ce qui concerne l'accès à l'information et la communication. Cette évolution présente aussi des risques, par exemple la propagation rapide de rumeurs totalement infondées. Les patients écoutent leur médecin, mais il leur arrive très souvent de chercher par eux-mêmes des solutions ou des informations sur Internet, lesquelles sont bien souvent incorrectes.

De nombreux défis se posent également. Un défi important pour la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer réside dans la lenteur du progrès scientifique, en tout cas en ce qui concerne la régression psychogériatrique. Un autre défi consiste à gérer des connaissances individuelles plus approfondies et une frustration plus grande. En effet, il n'est toujours pas possible de guérir de ces maladies à l'heure actuelle, et cela ne sera pas non plus possible demain ou après-demain. Une guérison sera un jour envisageable, mais il est impossible de dire quand.

Pour M. van der Straten Waillet, l'emploi et l'autonomie financière des patients sont aussi un défi, pour deux raisons. Tout d'abord parce que les maladies

de niet-wetenschappelijke evoluties. Hij zal niet ingaan op de wetenschappelijke evoluties omdat anderen daar veel meer competentie in hebben. Het is wel belangrijk te weten dat het thema van vandaag twee aspecten inhoudt, namelijk de wetenschappelijke aspecten en de niet-wetenschappelijke, meer maatschappelijke aspecten.

Iedereen is ondertussen vertrouwd met de wetenschappelijke (r)evoluties die hebben plaatsgevonden: stamcelonderzoek, biogenetische doorbraken, weefselherstel en de revolutie in de niet-invasieve beeldvorming. Deze evoluties creëerden reële verwachtingen, ook voor MS, in tegenstelling tot 10 jaar geleden.

Onder de noemer van niet-wetenschappelijke evoluties vallen de toenemende inspraak, mondigheid en bijdrage van de patiënten. Voor sommige ziekten is dat heel belangrijk omdat via een grotere consultatie van de patiënten enorm veel informatie terugvloeit naar de wetenschappelijke wereld. Er kan ook een toenemende luisterbereidheid en bescheidenheid van de wetenschappelijke wereld vastgesteld worden. Er is meer aandacht voor alternatieve therapieën en belangrijk hierbij is de erkenning van de leefgewoonten en omgevingsfactoren. De evolutie van nieuwe vormen van samenwerking binnen het «zorgnetwerk» is ook een niet-wetenschappelijke evolutie. Dit zijn belangrijke stappen omdat dit een betere samenwerking met zich meebrengt. Daaruit kunnen evoluties en misschien revoluties ontstaan. Ten slotte is de toegenomen autonomie van de patiënten, inclusief toegang tot informatie en communicatie, een maatschappelijke evolutie. Dit houdt ook gevaren in, zoals het snel verspreiden van geruchten die absoluut fout zijn. De patiënten luisteren naar hun arts, maar zoeken heel vaak zelf oplossingen of informatie op het net en die is zeer vaak niet correct.

Er stellen zich ook vele uitdagingen. Een voorname uitdaging voor MS, Parkinson en Alzheimer is de langzame wetenschappelijke vooruitgang, zeker wat betreft de psychogeriatrische regressie. Ook het omgaan met de grotere individuele kennis en een grotere frustratie is een uitdaging omdat het nu eenmaal zo is dat genezing vooralsnog uitblijft. Genezing is niet voor morgen en ook niet voor overmorgen. Ze is realiseerbaar in de toekomst, maar het is onmogelijk te zeggen wanneer.

De heer van der Straten Waillet ziet ook de tewerkstelling en de financiële autonomie van de patiënten als een uitdaging, en wel om twee redenen.

évoquées sont stigmatisantes, ce qui amène les patients à se comporter différemment. Ensuite, parce que les patients présentent des symptômes physiques et psychiques qui entraînent souvent une perte d'emploi. Autrefois, on recommandait à ces patients de rester à la maison, mais aujourd'hui, les médecins ont de plus en plus tendance à encourager le patient à continuer à travailler, ce qui n'est pas toujours évident.

Le nombre de patients souffrant de ces maladies a augmenté, alors que les moyens financiers — publics comme privés — sont en baisse. En outre, la régionalisation et les discriminations qui risquent d'en résulter entre les Communautés suscitent une grande crainte. M. van der Straten Waillet ne peut s'imaginer qu'une famille bruxelloise composée de Flamands et de francophones soit victime d'une réorganisation des soins de santé et relève ainsi de différents statuts selon la Communauté dont ses membres font partie. Une telle régionalisation serait non seulement discriminatoire, mais aussi très coûteuse. Il est de la responsabilité des politiques de maintenir le même type de solidarité et le même type de soins de qualité aujourd'hui qu'hier, et cela ne se fera pas en partageant tout en deux. Sans vouloir prendre position politiquement, l'intervenant tient néanmoins à préciser qu'il s'agit là d'une grande préoccupation parmi les patients qui sont membres de son association.

Enfin, il y a un nouveau mantra politique qui consiste à dire que les soins à domicile sont préférables. L'idée semble très sympathique, mais elle signifie une très lourde charge pour les familles. De nombreux patients ont un conjoint qui travaille et qui ne peut tout simplement pas assumer les soins. Et même si plus aucun des deux ne travaille, il n'en demeure pas moins que la charge est de plus en plus lourde pour le partenaire valide, ce qui n'est pas tenable. L'on fait aussi de plus en plus appel à des volontaires. M. van der Straten Waillet est heureux de constater que les volontaires sont nombreux, mais s'ils n'étaient pas là, il faudrait des moyens financiers considérables pour pallier leur absence. D'ailleurs, si l'on opte de plus en plus pour les soins à domicile, il faudra encore plus de bénévoles.

En guise de conclusion, l'intervenant aimerait faire part de quelques observations aux membres du groupe de travail. La solution à de nombreux problèmes viendra d'une participation plus massive et plus efficace de la population touchée par les différentes affections. C'est indispensable. La collaboration au niveau fédéral est une nécessité absolue, tout comme le maintien de la solidarité. Il ne faut pas perdre de vue les aspects culturels et il faut mettre en place une politique cohérente à l'égard des migrants. Enfin, il importe de promouvoir de bonnes habitudes de vie et de bonnes habitudes alimentaires. Une intensification de l'éducation et de la recherche en la matière serait assurément la bienvenue.

In de eerste plaats omdat de ziekten waar hij het nu over heeft, stigmatiserend zijn. Daardoor gaan patiënten zich ook anders gedragen. Zij hebben bovendien fysieke en psychische verschijnselen waardoor zij vaak hun werk verliezen. Vroeger werd deze patiënten aangeraden thuis te blijven, maar vandaag zijn meer artsen geneigd de patiënt aan te moedigen aan het werk te blijven, maar dit blijft niet evident.

Het aantal patiënten dat aan deze ziekten lijdt is toegenomen, en dat terwijl er een afname is van de openbare en private financiële middelen. Er bestaat tevens een grote vrees voor de regionalisering en de discriminatie tussen gemeenschappen. De heer van der Straten Waillet kan zich niet voorstellen dat een Brusselse familie bestaande uit Vlamingen en Frans-taligen, slachtoffer zou zijn van een reorganisatie van de gezondheidszorg en daardoor onder verschillende statuten zou vallen afhankelijk van de gemeenschap waar zij deel van uitmaken. Dergelijke regionalisering zou niet enkel discriminerend zijn, maar ook zeer duur. De politici hebben de verantwoordelijkheid om dezelfde soort solidariteit en dezelfde soort kwaliteitszorg te behouden als vroeger. Dit zal niet gebeuren door alles in twee te delen. Zonder een politieke stelling te willen innemen wenst spreker toch mee te geven dat dit een grote bezorgdheid is voor de patiënten die lid zijn van zijn vereniging.

Ten slotte is er een nieuw politiek mantra dat eruit bestaat te zeggen « thuiszorg is beter ». Dit klinkt heel sympathiek, maar legt een zeer zware belasting op de families. Veel patiënten hebben een partner die werkt en die de zorg gewoon niet aankan. En zelfs als geen van beiden meer werkt, dan nog blijft de belasting van de valide partner steeds zwaarder, wat onhoudbaar is. Er wordt ook steeds meer beroep gedaan op vrijwilligers. De heer van der Straten Waillet is gelukkig om vast te stellen dat er veel vrijwilligers zijn, maar indien zij er niet zouden zijn zou er veel geld nodig zijn om hen te vervangen. Het aantal vrijwilligers zou overigens nog moeten toenemen wanneer meer en meer gekozen wordt voor thuiszorg.

Als conclusie zou spreker graag enkele bemerkingen overmaken aan de leden van de werkgroep. De oplossing voor veel problemen zal gerealiseerd worden door een betere en grotere participatie van de bevolking die getroffen is door de verschillende aandoeningen. Dit is onontbeerlijk. De samenwerking op federaal niveau is een absolute noodzaak, net zoals het behoud van de solidariteit. Culturele aspecten mogen niet uit het oog verloren worden en een coherent beleid ten opzichte van migranten is nodig. Ten slotte zijn de promotie van goede leef- en voedingsgewoonten belangrijk. Een intensievere opvoeding en meer onderzoek hierover is zeker welkom.

M. van der Straten Waillet a conscience d'avoir peut-être surpris certaines personnes en ne formulant pas de conclusions très positives concernant certaines pathologies. Le parlement n'est toutefois pas l'endroit où les solutions seront trouvées. Seule une intensification de la recherche scientifique permettra de trouver des solutions concrètes. Cette recherche est fondamentale, en plus d'autres aspects sociaux susceptibles de contribuer à la résolution de cette problématique.

ÉCHANGE DE VUES

Une membre demande à Mme Le Roy si l'association compte également des patients atteints de tumeurs bénignes. Une confusion était parfois possible, parce qu'on utilise le terme générique «tumeurs», qui désigne à la fois les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. À la lumière de l'exposé, l'intervenante avait l'impression qu'il était question uniquement des tumeurs malignes, c'est-à-dire des cancers.

Mme Le Roy répond que le *Werkgroep Hersentumoren* réunit des patients présentant différents types de tumeurs cérébrales, tant bénignes que malignes. L'exposé était effectivement consacré principalement aux tumeurs malignes parce que ce sont celles qui posent le plus de problèmes en raison de leur infiltration dans le cerveau. L'intervenante préfère d'ailleurs utiliser le terme «tumeurs d'évolution lente», car les tumeurs bénignes peuvent elles aussi entraîner la mort à terme. Au sein du *Werkgroep Hersentumoren*, on considère de manière générale qu'il n'existe pas de tumeurs bénignes. Une tumeur d'évolution lente peut, elle aussi, causer de très nombreuses manifestations déficitaires sur le plan neurologique. Les personnes atteintes d'une tumeur cérébrale ont deux choses en commun: elles deviennent généralement plus lentes et sont beaucoup plus fatiguées. Rien que ces deux aspects limitent déjà leurs chances dans la société, car même dans un atelier protégé, par exemple, il faut respecter un certain rythme de travail, ce qui est très regrettable.

Un membre tient à préciser qu'il existe différents types de tumeurs cérébrales. Il y a, d'une part, des tumeurs externes au cerveau, comme les méningiomes qui se forment dans les méninges et, d'autre part, les gliomes, dont Mme Le Roy a parlé. Les gliomes sont répartis par grades, mais un gliome de bas grade peut se transformer en un gliome de grade élevé, raison pour laquelle Mme Le Roy les a abordés simultanément. L'espérance de vie à partir du diagnostic dépend du grade de la tumeur, ce qui est normal. Le problème des gliomes est qu'ils ne sont bénins qu'en apparence. Ce sont en effet des tumeurs infiltrantes que le neurochirurgien peut difficilement extraire dans leur totalité. Même si l'opération réussit, les patients rechutent souvent 5 à 10 ans plus tard.

De heer van der Straten Waillet realiseert zich dat hij misschien sommigen verrast heeft door geen al te positieve conclusies naar voren te brengen ten aanzien van sommige pathologieën. Het is echter uiteraard niet in het parlement dat de oplossingen zullen worden gevonden. Dit kan enkel gerealiseerd worden door meer wetenschappelijk onderzoek. Dit is de basis van alles, naast uiteraard maatschappelijke elementen die er ook toe kunnen bijdragen.

GEDACHTEWISSELING

Een lid vraagt mevrouw Le Roy of de vereniging ook patiënten met goedaardige tumoren verenigt? Af en toe was er verwarring mogelijk omdat de algemene term «tumoren» wordt gebruikt, die echter zowel de goedaardige als de kwaadaardige tumoren omvat. Aan de hand van de voordracht had spreekster de indruk dat het alleen gaat over de kwaadaardige tumoren, de kankers.

Mevrouw Le Roy antwoordt dat de Werkgroep Hersentumoren patiënten met alle soorten hersentumoren verzamelt, zowel goedaardige als kwaadaardige. De voorstelling ging inderdaad hoofdzakelijk over de kwaadaardige tumoren, omdat deze nu eenmaal de meeste problemen stellen doordat ze infiltreren in de hersenen. Spreekster gebruikt trouwens liever de term «traag groeiende tumoren», want ook goedaardige tumoren kunnen op termijn de dood veroorzaken. In de Werkgroep Hersentumoren wordt algemeen gesteld dat er geen goedaardige tumoren bestaan. Ook een traag groeiende tumor kan zeer veel neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken. Personen met een hersentumor hebben twee dingen gemeenschappelijk: ze worden meestal trager en ze zijn veel meer vermoeid. Alleen al deze twee aspecten zorgen ervoor dat ze in de maatschappij minder kansen hebben, want bijvoorbeeld zelfs in een beschutte werkplaats moet een bepaald werktempo aangehouden worden, wat zeer jammer is.

Een lid Brotschi wenst te preciseren dat er in het hoofd verschillende soorten tumoren zijn. Er zijn tumoren aan de buitenkant van de hersenen, zoals de meningiomen die zich vormen in de hersenvliezen, en er zijn de gliomen, waarover mevrouw Le Roy het had. Gliomen worden ingedeeld volgens graden, maar een laaggradig glioom kan zich omvormen tot hooggradig en het is daarom dat mevrouw Le Roy ze samen behandelde. De levensduur vanaf de diagnose is afhankelijk van de graad van de tumor, wat normaal is. Het probleem van de gliomen is dat zij slechts schijnbaar goedaardig zijn. Het zijn immers infiltrerende tumoren die door de neurochirurg moeilijk in hun geheel kunnen worden verwijderd. Zelfs als dat lukt, hervallen patiënten vaak 5 of 10 jaar later.

D'après une autre membre, un certain nombre de points évoqués peuvent être considérés comme généralement connus, mais il est bon de s'y attarder une fois encore dans le cadre de ce groupe de travail. L'intervenante aimerait examiner plus avant un certain nombre de points abordés par M. van der Straten Waillet, notamment en ce qui concerne les évolutions ou révolutions non scientifiques. L'intervenante préférerait les regrouper sous la dénomination «évolutions», surtout lorsqu'il est question d'accorder une attention accrue aux thérapies alternatives, aux facteurs environnementaux et aux habitudes de vie. Cette demande émane probablement plutôt des patients eux-mêmes, car il faut quand même rester prudent avec les thérapies alternatives. Tout commence avec la demande de reconnaissance des formations, où l'on note beaucoup de réticences. La commission médico-mutualiste joue également un rôle majeur dans les thérapies alternatives. On n'en est encore qu'au tout premier stade, et la membre estime qu'on pourrait encore inscrire cette question beaucoup plus rapidement à l'ordre du jour.

M. van der Straten Waillet a cité quelques défis importants, tels que l'emploi et l'autonomie financière des patients. Selon la membre, les Communautés et les Régions doivent assurément être associées à ce débat car une approche globale s'impose. Nombre de malades de longue durée ne disposent plus de toutes leurs facultés physiques et ne sont, par exemple, plus en mesure de travailler à temps plein. Il y a trop peu de statuts valables pour ce faire, et il faut apporter des solutions politiques plus concrètes dans ce domaine.

En ce qui concerne le recours de plus en plus fréquent aux volontaires, la sénatrice reconnaît qu'une évolution est en marche vers une sociétalisation des soins. Mais en même temps, tout le monde va devoir travailler plus longtemps. On est donc confronté à un problème: tout le monde — hommes et femmes — veut sa place sur le marché du travail et tout le monde doit travailler plus longtemps, mais dans le même temps, on voudrait que les soins aux personnes soient assumés de plus en plus par le conjoint ou par la famille, afin que le coût reste abordable. Ce sont là, de toute évidence, des défis qui requièrent une réflexion sociétale.

L'attention à apporter aux habitudes de vie et aux habitudes alimentaires par le biais de la formation et de l'éducation devrait peut-être se porter d'abord sur la formation en médecine, où la diététique pourrait faire partie intégrante de la formation. La membre pense que cette partie de la formation est actuellement dispensée aux futurs infirmiers et infirmières, mais pas aux étudiants en médecine. Un mode de vie sain et une alimentation équilibrée devraient déjà permettre de stabiliser la qualité de vie ainsi que l'évolution du diabète et le taux de cholestérol, par exemple.

Volgens een ander lid werden een aantal zaken aangebracht die als algemeen bekend kunnen worden beschouwd, maar het is goed ze in het kader van deze werkgroep nog eens te benadrukken. Zij wenst even in te gaan op een aantal punten die de heer van der Straten Waillet heeft aangekaart, onder meer over de niet-wetenschappelijke evoluties of revoluties. Spreekster zou ze eerder onder de noemer «evoluties» kaderen, zeker als het gaat over meer aandacht voor alternatieve therapieën, omgevingsfactoren en leefgewoonten. Die vraag komt waarschijnlijk eerder van de patiënten zelf want alternatieve therapieën moeten toch met een korrel zout genomen worden. Het begint al bij de aanvraag tot erkenning van de opleidingen, waar veel wordt tegengehouden. Ook de medico-mut speelt een belangrijke rol in de alternatieve therapieën. Dit alles staat nog in zijn kinderschoenen en zou wat het lid betreft veel sneller op de agenda gezet mogen worden.

De heer van der Straten Waillet haalde enkele belangrijke uitdagingen aan, zoals de tewerkstelling en de financiële autonomie van de patiënten. Volgens het lid moeten de gemeenschappen en gewesten zeker betrokken worden bij dit debat, want een omvattende benadering is nodig. Veel langdurig zieken beschikken niet meer over hun vroegere fysieke mogelijkheden en kunnen bijvoorbeeld niet meer voltijds werken. Hiervoor zijn te weinig goede statuten en dit moet op politiek vlak zeker meer gestalte krijgen.

Inzake het steeds toenemende beroep op vrijwilligers is de senator het ermee eens dat er een evolutie plaatsvindt naar een vermaatschappelijking van de zorg. Tegelijk moet wel iedereen langer gaan werken. We zitten dus met een probleem. Iedereen, ook vrouwen, wil steeds meer de stap zetten naar de arbeidsmarkt, iedereen moet langer werken, maar tegelijk verwacht men dat de zorg voor personen meer en meer gedragen wordt door de partner of door familie om het allemaal betaalbaar te houden. Dit zijn zeker uitdagingen die maatschappelijke bezinning vereisen.

De beschouwingen over leef- en voedingsgewoonten via opleiding en opvoeding begint misschien wel bij de opleiding geneeskunde, waar voedingsleer deel van de opleiding zou kunnen uitmaken. Het lid denkt dat dit opleidingsonderdeel nu wel bij de verpleegkundigen gegeven wordt, maar niet bij de artsen. De levenskwaliteit en het ziekteverloop van diabetes en cholesterol bijvoorbeeld kunnen door een gezonde levensstijl en gezonde voeding al heel wat gestabiliseerd worden.

La Vlaams Patiëntenplatform (VPP) a défini un certain nombre de critères pour l'innovation. La sécurité et la liberté de choix sont étroitement liées à l'exactitude de l'information et des connaissances. Notre méthode de traiter les cancers consiste principalement en trois thérapies : l'intervention chirurgicale (opération), la chimiothérapie et la radiothérapie. D'autres thérapies innovantes n'en sont encore qu'à leurs balbutiements, et la coopération entre les différents centres universitaires n'est pas toujours optimale. En ce qui concerne les tumeurs rares, la membre aimerait savoir ce que la VPP pense du fait que les banques de tissus collaborent plus largement entre elles, contrairement à la situation où chaque centre universitaire procéderait à un stockage individuel. Il est donc question d'une collaboration accrue au niveau des banques de tissus et des biobanques, non seulement entre le fédéral et les entités fédérées, mais aussi entre les centres de recherche universitaires.

En matière de sécurité non plus, les patients n'ont pas toujours une vraie liberté de choix car ils ne disposent pas des connaissances requises. L'intervenant renvoie à cet égard au dilemme RMN (résonance magnétique nucléaire) versus CT-scan. Lorsque l'oncologue annonce que le patient devra passer au scanner et que celui-ci pose des questions sur les dangers du rayonnement, la réponse donnée est souvent vague. Or, il faut être conscient du fait que le choix en faveur de l'un ou l'autre appareil est souvent lié à des impératifs économiques. Une fois qu'un appareil a été acheté, il doit être utilisé. Il y a parfois une surconsommation d'imagerie médicale, à laquelle il faut être attentif, car à terme, le traitement peut être plus nocif que le mal qu'il prétend soigner. Les patients n'ont de véritable liberté de choix que s'ils disposent de toutes les informations, y compris par exemple sur des thérapies qui en seraient déjà à un stade de développement plus avancé dans un autre hôpital universitaire. Il faudrait presque obliger les hôpitaux universitaires à collaborer beaucoup plus entre eux, plutôt qu'à se faire concurrence.

Mme Le Roy réagit tout d'abord à la question relative aux banques de tissus. L'année passée, le Registre belge du cancer a présenté une banque de tissus virtuelle. Il s'agit en fait d'un catalogue de tout ce que contiennent les banques de tissus des différents centres universitaires. Ce n'est pas une mauvaise idée de conserver physiquement les tissus à différents endroits, car si un accident de grande envergure se produit quelque part, il y aura toujours des tissus dans les autres sites. La banque de tissus virtuelle permet de consulter l'ensemble comme s'il s'agissait d'une seule grande banque de tissus.

Une membre demande si ce système fonctionne bien dans la pratique. Un hôpital universitaire peut-il demander des tissus provenant d'un autre hôpital ?

Het Vlaams Patiëntenplatform heeft een aantal criteria opgesteld voor innovatie. Veiligheid en keuzevrijheid hebben alles te maken met correcte informatie en correcte kennis. Ons systeem van kankerbehandelingen is vooral gericht op 3 therapieën : opereren, chemotherapie en radiotherapie. Andere innoverende therapieën staan nog in hun kinderschoenen en de samenwerking tussen de universitaire centra loopt zeker niet altijd even vlot. Inzake zeldzame tumoren vraagt het lid hoe het VPP staat tegenover het feit dat de weefselbanken ruimer samenwerken, in plaats van een bewaring per universitair centrum. Meer samenwerking dus op het gebied van weefsel- en biobanken, niet enkel tussen de federale en gefedereerde entiteiten maar ook tussen universitaire onderzoekcentra.

Ook inzake veiligheid hebben de patiënten niet altijd echte keuzevrijheid omdat zij niet beschikken over de noodzakelijk kennis. Spreekster verwijst in dit verband naar CT-scans versus MRI-scans. Als de oncoloog zegt dat er een CT-scan zal worden genomen en de patiënt stelt vragen over stralingsgevaar, dan komt er meestal een vaag antwoord. We moeten er ons echter bewust van zijn dat de keuze voor het ene of andere toestel vaak met economische wetmatigheden te maken heeft. Eens een toestel er is, moet het draaien. Soms is er overconsumptie van medische beeldvorming. Hier moet mee worden opgepast want op termijn is de kuur schadelijker dan de kwaal. Patiënten hebben alleen maar echte keuzevrijheid als ze over alle informatie beschikken, bijvoorbeeld ook over therapieën die in een ander universitair ziekenhuis al in een verder gevorderd stadium zouden zitten. De universitaire ziekenhuizen zouden bijna verplicht moeten worden om veel meer samen te werken en op dat vlak wat minder concurrentieel te werk te gaan.

Mevrouw Le Roy reageert eerst over de weefselbanken. Vorig jaar heeft het Belgisch Kankerregister een virtuele weefselbank voorgesteld. Dat is eigenlijk een catalogus van wat er allemaal in de weefselbanken van de verschillende universitaire centra aanwezig is. Op die manier is het eigenlijk niet zo slecht dat het fysiek bewaren van het weefsel op verschillende plaatsen gebeurt want als er ergens een groot ongeluk is zijn er nog weefsels op de andere plaatsen. Via de virtuele weefselbank kan alles geraadpleegd worden alsof het één grote weefselbank is.

Een lid vraagt of dit in de praktijk goed werkt. Kan een universitair ziekenhuis weefsels opvragen uit een ander ziekenhuis ?

Mme Le Roy confirme que cela est possible. Pour ce qui est de la coopération entre les différents spécialistes, elle souligne qu'il existe actuellement, pour les tumeurs cérébrales, une collaboration entre les divers hôpitaux.

Mme Weeghmans estime que le partage de l'expertise est très important. Aujourd'hui, les chercheurs s'isolent trop souvent dans leur coin sans partager leur expertise, si bien que des recherches de grande valeur peuvent tomber en partie dans l'oubli. Elle espère que la proposition de Plan belge pour les Maladies rares sera mise en œuvre le plus rapidement possible. Ce plan a été élaboré par toutes les parties prenantes en Belgique: les mutuelles, l'INAMI, le secteur pharmaceutique, le secteur de la recherche, les associations de patients. Deux groupes de travail ont été créés au sein de l'INAMI, un sur les registres et un autre sur le lancement de centres d'expertise, mais pour le moment, c'est malheureusement le silence radio de ce côté. Mme Weeghmans lance un appel en faveur de la concrétisation de ces deux projets.

Il est très important de bien informer les patients, comme l'a souligné à juste titre une sénatrice. La VPP constate que chacun fait de son mieux, mais qu'il n'est nullement envisagé de créer au sein de l'hôpital un véritable service d'information des patients. Il n'y a aucune coordination entre ou au sein même du personnel médical et du personnel infirmier. De nombreuses informations précieuses se perdent lorsqu'une infirmière est transférée dans un autre service ou un autre hôpital. La VPP a réalisé, en collaboration avec le SPF Santé publique, une enquête sur la coordination de l'information des patients en Flandre. Elle a été mise en œuvre par la VUB. Il en est ressorti que ce qui motive le plus les hôpitaux à informer les patients, c'est la demande du public et la motivation du personnel. Sans surprise, les moyens humains et financiers constituent la principale pierre d'achoppement. La VPP a rédigé un manuel d'information du patient qui décrit comment structurer et coordonner un tel service dans un hôpital. Les hôpitaux peuvent s'adresser à la VPP pour en obtenir un exemplaire gratuit.

Un instrument supplémentaire a par ailleurs été développé par le Centrum voor zorgonderzoek en consultancy LUCAS, rattaché à la KULeuven. Il s'agit d'un outil qui aide le patient à faire un choix en parfaite conscience, grâce à une bonne information. L'instrument en question ne vise pas les thérapies innovantes, mais le cancer de la prostate. Le patient peut aussi prendre connaissance des effets secondaires des thérapies et choisir ainsi ceux qu'il veut absolument éviter et ceux qu'il est prêt à supporter. Il reçoit des informations sur les thérapies disponibles non seulement à l'hôpital qu'il a choisi, mais aussi dans d'autres hôpitaux.

Mevrouw Le Roy bevestigt dat dit mogelijk is. Wat de samenwerking betreft tussen de verschillende specialisten merkt spreekster op dat er voor hersentumoren op dit ogenblik samenwerking is tussen de verschillende ziekenhuizen.

Mevrouw Weeghmans vindt het delen van expertise erg belangrijk. Nu blijft al te vaak iedereen op zijn eiland zitten waardoor expertise niet gedeeld wordt en waardevol onderzoek deels verloren gaat. Er ligt in België een voorstel tot Plan Zeldzame Ziekten klaar dat hopelijk zo snel mogelijk geïmplementeerd wordt. Het plan is opgemaakt door alle stakeholders in België: mutualiteiten, RIZIV, de farmasector, onderzoekswereld, patiëntenverenigingen. Over de registers en de opstart van expertisecentra werden twee werkgroepen opgericht binnen het RIZIV, maar jammer genoeg is het daarrond momenteel vrij stil. Mevrouw Weeghmans roept op om daar zeker verder werk van te maken.

Informatie voor patiënten is erg belangrijk, zoals door een senator terecht werd aangehaald. Het VPP stelt vast dat iedereen wel zijn best doet, maar van een echte patiëntenvoorlichting, geïntegreerd in een ziekenhuis, is geen sprake. Er is geen coördinatie tussen artsen en verpleegkundigen, ook niet onderling. Veel waardevolle informatie gaat verloren als een verpleegkundige naar een andere afdeling of een ander ziekenhuis gaat. Het VPP deed, samen met de FOD Volksgezondheid, een onderzoek naar de coördinatie van patiëntenvoorlichting in Vlaanderen. Het onderzoek werd uitgevoerd door de VUB. Uit de resultaten bleek dat de grote stimulans voor de ziekenhuizen de vraag van het publiek en de motivatie van het personeel was. Het zal niemand verbazen dat personeels- en financiële middelen het grote struikelblok waren. Het VPP heeft een handleiding voor patiëntenvoorlichting gemaakt waarin wordt ingegaan op hoe je dit kan structureren en coördineren in een ziekenhuis. Ziekenhuizen kunnen deze handleiding gratis opvragen bij het VPP.

Verder werd er nog een instrument ontwikkeld door het Centrum voor zorgonderzoek en consultancy LUCAS, dat verbonden is aan de KULeuven. Het is een hulpmiddel waardoor de patiënt met een goede informatie een bewuste keuze kan maken. Het gaat in dit geval wel niet over innovatieve therapieën, maar over prostaatkanker. De patiënt kan ook de nevenwerkingen van de therapieën nakijken en kan zo kiezen welke nevenwerkingen hij absoluut wil vermijden en welke hij bereid is erbij te nemen. Hij krijgt niet alleen informatie over de therapieën die aanwezig zijn in het ziekenhuis waar hij voor gekozen heeft, maar ook over de therapieën die in andere ziekenhuizen beschikbaar zijn.

Mme Weeghmans souhaite encore donner un complément d'information sur les scanners CT et leur sécurité. La VPP estime qu'il est capital que dans un proche avenir, les patients puissent avoir accès à leur propre dossier pour éviter de devoir subir des scanners CT inutiles lorsqu'un deuxième avis est demandé. Cela leur permettrait de se soustraire à des rayonnements superflus. À propos du nombre de scanners CT à rembourser dans les hôpitaux, Mme Weeghmans fait référence à un rapport du Centre d'expertise qui a élaboré un scénario idéal pour le nombre de scanners CT en Wallonie et en Flandre. Mais les décisions prises ne vont pas dans ce sens et l'on s'aperçoit rapidement que chaque hôpital veut rester à la pointe en acquérant toujours le modèle le plus performant. Ces achats grèvent aussi bien le portefeuille du patient que notre assurance-maladie obligatoire, à laquelle nous cotisons tous. C'est la raison pour laquelle Mme Weeghmans soutient le plaidoyer d'une membre pour le partage des expertises. Il va de soi que les hôpitaux devront pour cela conclure des accords de coopération car chaque patient voudra naturellement bénéficier de soins de qualité. Mais rien n'empêche un hôpital universitaire de conclure un accord de coopération avec un hôpital régional de manière à garantir un bon suivi du patient.

Selon M. van der Straten Waillet, l'imagerie médicale a connu, au cours des 15 dernières années, une véritable révolution dont il faut tenir compte. Il n'est évidemment pas compétent pour dire combien de procédures d'imagerie doivent être disponibles pour les patients, mais il est en tout cas convaincu que des avancées très importantes seront encore réalisées dans ce secteur au cours des 10 à 15 prochaines années, car il s'agit d'un secteur mécanique. Il semble plus facile de progresser dans un tel secteur que dans le domaine de l'évolution de nouvelles molécules, par exemple.

M. van der Straten Waillet n'a nullement l'intention de tenir ici un plaidoyer politique ni de prendre politiquement position. Il souhaite néanmoins faire passer le message suivant : ce qui intéresse avant tout le citoyen, c'est l'amélioration de sa qualité de vie. Lorsqu'on dispose d'un budget déterminé, on doit faire des choix pour utiliser au mieux ce budget, ce qui requiert une réflexion attentive. Le patient moyen se soucie surtout de ne pas être la victime d'un jeu politique.

Une membre rappelle que la plate-forme eHealth pourrait être mise en œuvre à relativement court terme, ce qui pourrait favoriser une meilleure coordination. Tout n'est plus qu'une question de décision politique. On ne rappellera jamais assez qu'eHealth est une option d'utilisation destinée à améliorer la coordination, en vue d'éviter par exemple de devoir procéder plusieurs fois aux mêmes examens et afin de permettre qu'un second avis puisse être donné de manière

Een volgende aanvulling die mevrouw Weeghmans wil maken betreft de CT-scans en de veiligheid ervan. Het VPP vindt het erg belangrijk dat patiënten in de nabije toekomst zelf inzage hebben in hun patiëntendossier, zodat er niet onnodig CT-scans moeten worden genomen als mensen een tweede opinie vragen. Op die manier kan bijkomende bestraling al uitgeschakeld worden. Over het aantal CT-scans dat afbetaald moet worden in ziekenhuizen verwijst mevrouw Weeghmans naar een rapport van het Kenniscentrum waarin een ideaal scenario werd uitgewerkt van het aantal CT-scans in Wallonië en Vlaanderen. Er zijn echter andere beslissingen genomen en dan merk je dat elk ziekenhuis het haantje wil zijn en het laatste nieuwe toestel wil hebben. Dit gaat ten koste van zowel de portemonnee van de patiënt als van onze verplichte ziekteverzekering, waar we allemaal voor betalen. In die zin steunt mevrouw Weeghmans het pleidooi van een lid om expertise te bundelen. Natuurlijk zijn daarvoor samenwerkingsovereenkomsten nodig want uiteraard wil iedereen kwaliteitsvolle zorg. Maar niets staat een samenwerking tussen een universitair en een regionaal ziekenhuis in de weg, waardoor een goede opvolging van de patiënt verzekerd is.

De heer van der Straten Waillet meent dat op het gebied van de medische beeldvorming in de laatste 15 jaar een ware revolutie tot stand gekomen is, waarmee rekening worden gehouden. Hij is uiteraard niet bevoegd om te zeggen hoeveel beeldvormingsprocedures er moeten zijn voor patiënten, maar is er van overtuigd dat er ook de komende 10 à 15 jaar nog zeer grote vorderingen zullen worden gemaakt in deze sector omdat het een mechanische sector is. Het lijkt makkelijker om in zo'n sector vooruitgang te boeken dan bijvoorbeeld in de sector van de ontwikkeling van nieuwe moleculen.

De heer van der Straten Waillet heeft zeker niet de bedoeling hier een politiek pleidooi te houden en neemt geen politieke stelling in. Hij wil wel de boodschap overbrengen dat de burger in de eerste plaats geïnteresseerd is in de verbetering van zijn levenskwaliteit. Als je over een bepaald budget beschikt, dan moet je keuzes maken in de besteding van dat budget en daarover moet goed nagedacht worden. De modale patiënt is er om bekommerd dat hij of zij niet het slachtoffer wordt van een politiek spel.

Een lid wijst er op dat eHealth op vrij korte termijn zou kunnen worden geïmplementeerd, wat zou kunnen bijdragen tot een betere coördinatie. Het is enkel wachten op de politieke beslissing. Er moet op gehamerd worden dat eHealth een gebruiksoptie is om tot een betere coördinatie te komen, zo te vermijden dat alle onderzoeken meerdere keren worden gedaan en dat een tweede advies op een degelijke manier kan gebeuren. Patiënten zijn mondig

fondée. Les patients ont voix au chapitre, et c'est une très bonne chose. Aujourd'hui, de nombreux médecins proposent eux-mêmes que le patient demande un second avis, ce qui témoigne quand même d'un changement de mentalité.

Il y a une collaboration entre les centres, mais aussi — c'est vrai — une concurrence. Dans la spécialité de la membre, il est bien question d'une collaboration pour les cas rares, pour la bonne et simple raison que les spécialistes ne sont pas nombreux. On pourrait peut-être intensifier la collaboration dans les disciplines médicales plus courantes. À cet égard, eHealth devrait permettre de résoudre le problème des échanges d'informations.

Une membre demande s'il serait possible de distribuer aux membres du groupe de travail le rapport du KCE, dont il vient d'être question et qui concerne les « Techniques innovantes en radiothérapie ». Il serait utile de voir si les coûts de ce type de thérapie sont également abordés dans ce rapport.

La membre a également une question concernant l'emploi des personnes souffrant d'une maladie rare. Il arrive que des patients qui ont la possibilité de travailler à temps partiel ou d'être occupés selon d'autres modalités, rencontrent beaucoup de difficultés. Pourrait-on apporter à ce sujet des éclaircissements qui pourraient être utiles aux travaux du groupe de travail ?

Mme Le Roy répond que de très nombreux patients — surtout ceux qui souffrent de fatigue — pourraient travailler si on leur offrait la possibilité de ne prester que quelques heures par jour, donc moins qu'un mi-temps. Il devrait donc être possible de combiner leur rémunération avec les allocations qu'ils perçoivent, de telle sorte que le fait de travailler leur apporte une plus-value. Le revenu de ces patients ne pourrait donc plus être plafonné au montant de leur allocation, ce qui représenterait pour beaucoup d'entre eux une plus-value, car ils auraient ainsi davantage de contacts sociaux, se sentiraient mieux et auraient le sentiment d'être à nouveau acceptés dans la société.

D'après un membre, il est difficile de prévoir de façon rigoureuse comment l'imagerie médicale va évoluer. Actuellement, le nombre de scans ne cesse de diminuer et les patients sont donc de moins en moins exposés à des rayonnements. Pour les tumeurs au cerveau, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques, l'on recourt à la résonance magnétique, laquelle n'emploie pas de rayonnements. De plus, on réalise de plus en plus de scans TEP en cas de gliomes. D'autre part, un contrôle après un an est indiqué pour le suivi d'un malade atteint, par exemple, d'un gliome dont le neurochirurgien a procédé à l'ablation complète et dont le premier contrôle postopératoire est bon. Si le contrôle après un an est également bon, il pourra alors être décidé d'attendre deux ans pour le

en dat is zeer goed. Veel artsen stellen nu zelf al voor dat de patiënt een tweede advies vraagt, wat toch op een mentaliteitswijziging wijst.

Tussen centra wordt samengewerkt maar bestaat inderdaad ook concurrentie. In de specialiteit van het lid wordt voor de zeldzame gevallen wel degelijk samengewerkt omdat er gewoon weinig specialisten zijn. In de meer courantere zaken kan er misschien wel wat meer samenwerking komen. eHealth zou toch een oplossing moeten zijn voor het probleem van informatie-uitwisseling.

Een lid vraagt of het mogelijk is het verslag van het KCE, waar daarnet over gesproken werd, te verspreiden onder de leden van de werkgroep. Dit verslag gaat over « Innovative radiotherapy techniques ». Het zou nuttig zijn te zien of ook de kosten van dergelijke therapie hier aan bod komen.

Het lid heeft ook een vraag inzake de tewerkstelling van personen met een zeldzame ziekte. In bepaalde gevallen, wanneer patiënten deeltijds kunnen werken of op een andere manier aan de arbeid zijn, hebben ze heel veel problemen. Kunnen daarover bepaalde aspecten belicht worden die nuttig kunnen zijn voor de werkzaamheden van de werkgroep ?

Mevrouw Le Roy antwoordt dat heel wat patiënten, vooral diegenen die vermoeid zijn, zouden kunnen werken indien de mogelijkheid bestond om maar enkele uren per dag te werken, dus minder dan halftijds. Het zou dan ook mogelijk moeten zijn de wedde die ze krijgen te combineren met uitkeringen, op een manier dat werken een meerwaarde krijgt. Het zou dus niet mogen worden geplafonneerd op het bedrag van de uitkering die ze krijgen. Het zou voor veel van de patiënten een meerwaarde zijn omdat ze weer meer sociaal contact hebben, zichzelf beter voelen en terug geaccepteerd worden in de maatschappij.

Volgens een lid is het moeilijk om op een rigoureuze manier de evolutie van de medische beeldvorming te plannen. Er worden vandaag de dag steeds minder scans gemaakt en er wordt dus minder bestraald. Voor hersentumoren, Alzheimer of MS wordt gebruik gemaakt van magnetische resonantie, waar geen bestraling aan te pas komt. Daarnaast worden meer en meer PET-scans gemaakt in geval van gliomen. Verder is het zo dat voor de opvolging van een zieke bij wie bijvoorbeeld de neurochirurg een glioom volledig heeft verwijderd en de eerste postoperatieve controle goed is, een controle na één jaar aangewezen is. Als ook die goed is, dan kan beslist worden om de daaropvolgende controle pas na twee jaar te doen. Als er daarentegen een klein stukje

contrôle suivant. En revanche, s'il subsiste un fragment de gliome, le premier contrôle devra être effectué après trois ou six mois. Il n'est donc pas possible d'imposer facilement un standard. De plus, le recours à des thérapies innovantes impose souvent de suivre un protocole entraînant des obligations pour le suivi de la thérapie choisie. En pareil cas, des contrôles plus fréquents que pour un suivi ordinaire sont souvent exigés.

Le membre est tout à fait favorable à ce que l'on communique des informations au patient et à ce qu'on lui permette d'accéder à son dossier médical. Il n'y a rien de plus frustrant pour un patient que de se rendre à une consultation sans disposer du moindre document. La solution d'avenir est d'interconnecter tous les hôpitaux du pays, en prévoyant bien entendu les clés de sécurité nécessaires pour protéger la vie privée du patient, afin que le médecin puisse connaître les antécédents, avoir accès à toutes les données d'imagerie médicale et éviter ainsi de refaire inutilement un examen. Cette solution aiderait aussi le médecin à mieux conseiller le patient, ce qui serait également tout bénéfique pour la qualité de vie. Il ne fait pas de doute qu'il y a encore des efforts à faire dans le domaine du partage d'informations. Des progrès commencent lentement à être enregistrés, mais il reste exceptionnel de pouvoir disposer dans un hôpital des données d'imagerie médicale générées ailleurs.

Certes, la collaboration interuniversitaire est une réalité, mais le grand public l'ignore souvent. Il serait bon de le sensibiliser à ce sujet. La coopération existe pour diverses raisons, pas seulement entre les différents centres, mais aussi entre les spécialistes eux-mêmes. C'est également le cas du *Belgian Brain Council*, auquel collaborent tous les spécialistes des maladies du système nerveux, y compris des chercheurs et des psychiatres. Il ne s'agit donc pas seulement de neurologues et de neurochirurgiens. En outre, tous les hôpitaux sont représentés.

Les biobanques représentent un atout important. Cette structure en cours d'élaboration était l'un des thèmes de la note de politique de santé de la ministre Onkelinx. Il est capital de pouvoir accéder à des banques de tissus, soit pour préciser un diagnostic, soit pour la recherche, soit pour l'élaboration d'un nouveau traitement. Un congrès sur les biobanques est d'ailleurs programmé pour le 17 avril 2013 à l'Académie royale.

Enfin, il faut aussi aborder la vie professionnelle des patients. Il est nécessaire de veiller à ce que le patient trouve un bon équilibre, car sa qualité de vie en dépend. Il doit pour cela recevoir l'aide de structures parallèles. Le membre cite le « Centre Avry Cochin », rattaché à l'hôpital Erasme, où des psychologues spécialement formés encadrent des malades opérés d'une tumeur au cerveau. Les familles des patients bénéficient également d'un suivi car il convient de ne

glooom overgebleven is, dan moet de eerste controle al na 3 of 6 maanden gebeuren. Men kan dus niet zomaar een standaard opleggen. Daarenboven bevindt men zich in het kader van de innoverende therapieën vaak in een protocol, wat verplichtingen met zich meebrengt voor de opvolging van de innoverende therapie. Vaak zijn dan meer frequente controles vereist dan voor een gewone opvolging.

Het lid is een grote voorstander van het geven van informatie en zijn medisch dossier aan de patiënt. Er is niets zo frustrerend als een patiënt die op consult komt en geen enkel document meeheeft. De toekomst bestaat erin dat alle ziekenhuizen van het land met elkaar verbonden zijn, uiteraard met de nodige veiligheidssleutels om de privacy van de patiënt te beschermen, zodat de arts kan weten wat er al gebeurd is, toegang heeft tot medisch beeldmateriaal en zo kan voorkomen dat twee maal hetzelfde wordt gedaan. Het zou ook leiden tot betere raadgevingen aan de patiënt en zou zo ook de levenskwaliteit ten goede komen. Daar is zeker nog een inspanning te leveren. Het begint er stilaan te komen, maar het is nog steeds uitzonderlijk om in één bepaald ziekenhuis te kunnen beschikken over medisch beeldmateriaal dat in een ander ziekenhuis werd gemaakt.

Samenwerking tussen universiteiten bestaat wel degelijk, maar het grote publiek is niet steeds op de hoogte. Het zou goed zijn hen daarvan bewust te maken. De samenwerking bestaat omwille van verschillende redenen, niet enkel tussen verschillende centra maar ook tussen de specialiteiten onderling. Dat is ook het geval van de *Belgian Brain Council*, waar alle specialisten van zenuwziekten samenwerken, met inbegrip van onderzoekers en psychiaters. Het gaat dus niet enkel over neurologen en neurochirurgen. Bovendien zijn alle ziekenhuizen vertegenwoordigd.

De biobanken vormen een belangrijk punt. Deze structuur wordt momenteel op punt gezet en was een thema in de gezondheidsnota van minister Onkelinx. Het is zeer belangrijk om toegang te kunnen hebben tot weefselbanken, ofwel voor de precisering van een diagnose, ofwel voor onderzoek, ofwel voor het uitwerken van een nieuwe behandeling. Overigens vindt op 17 april 2013 een congres plaats over biobanken in de Koninklijke Academie.

Ten slotte is er de tewerkstelling van patiënten. Het is noodzakelijk om te zorgen voor een goed evenwicht van de patiënt, wat deel uitmaakt van zijn levenskwaliteit. Daarvoor moet er hulp komen van parallelle structuren. Het lid verwijst naar het « Centre Avry Cochin », verbonden aan het Erasmus ziekenhuis, waar speciaal opgeleide psychologen zieken omkaderen die aan een hersentumor geopereerd zijn. Ook de families van de patiënten worden opgevolgd, zij

pas ignorer leurs difficultés. Si le patient s'est bien remis, il faut l'aider à se faire réaccepter à son travail, que ce soit à temps partiel ou à temps plein, suivant ses possibilités. Lorsqu'un malade sait qu'il lui reste encore un à trois ans à vivre, il est regrettable qu'il doive rester à la maison et ne puisse pas reprendre une vie normale. Mais sans aide extérieure, lui et sa famille auront beaucoup de mal à surmonter les épreuves. L'intervenant estime que les associations de patients ont ici un rôle capital à jouer et qu'elles doivent pouvoir exercer des pressions. Lorsqu'une personne a un problème de santé et qu'elle parvient à s'en sortir de manière définitive ou temporaire, il est important que pendant son processus de guérison, elle puisse reprendre une vie normale, y compris sur le plan professionnel. C'est important non seulement pour le malade et pour sa famille, mais aussi au plan économique. En effet, une personne qui travaille n'est pas à charge de la collectivité.

Une membre fait remarquer que le groupe de travail clôture les auditions aujourd'hui et qu'il formulera sous peu des recommandations. Les experts ici présents pourraient-ils nous livrer leur point de vue sur ce qui devrait figurer dans ces recommandations ? La nécessité de mieux informer le patient était un thème récurrent aujourd'hui, tout comme la coordination. Lors de la toute première audition, le professeur Cassiman a plaidé pour que l'on considère les patients comme des experts de leur propre maladie. Il a cité des expériences menées au Royaume-Uni, dans lesquelles le patient est impliqué dans la totalité du processus dès la phase initiale. Il a évoqué aussi un projet européen, à savoir l'Académie des patients.

Un autre membre aussi se montre attentif aux problèmes liés à l'implication du patient. Il appuie la demande de la membre précédente qui souhaite que les intervenants fassent part de leurs suggestions. Il souligne que dans la dénomination du groupe de travail, il y aussi le mot « opportunités ». Comment faire aujourd'hui pour renforcer l'implication des patients ?

Mme Jageneau renvoie aux recommandations qui ont été préparées dans le cadre du Plan belge pour les Maladies rares. Selon l'organisation dont elle fait partie, la création de centres d'expertise constitue le fer de lance de ce plan. L'une des principales nouveautés est la volonté d'impliquer aussi le patient. L'intervenante sait très bien qu'il ne sera sans doute pas possible d'atteindre d'emblée cet objectif pour l'ensemble des patients ou des organisations de patients. Il faudrait d'ailleurs les aider à assumer ce rôle. Il n'en reste pas moins qu'il faut écouter le patient et ce, dès le moment où des tests cliniques sont réalisés. C'est d'ailleurs la première chose que demande RaDiOrg : écouter le patient.

Mme Jageneau fait remarquer que d'après son expérience, la collaboration entre les hôpitaux universitaires n'est pas très poussée. Il est possible qu'à certains

mogen immers niet uit het oog verloren worden. Gaat alles goed met de patiënt, dan moet hij geholpen worden om opnieuw geaccepteerd te worden op zijn werk, deeltijds of voltijds al naargelang het geval. Als iemand een overlevingsperiode van 1 of 3 jaar krijgt, dan is het jammer dat die persoon thuis opgesloten zou blijven en geen normaal leven zou kunnen leiden. De zieke en zijn familie rooien het echter niet alleen, ze hebben daarvoor hulp nodig. Spreker meent dat de patiëntenverenigingen hier een belangrijke rol te spelen hebben en druk moeten uitoefenen. Mensen hebben een medisch probleem, genezen hier vervolgens definitief of tijdelijk van maar het is belangrijk dat zij tijdens het genezingsproces een normaal leven kunnen hervatten, met inbegrip van hun professioneel leven. Dit is niet enkel belangrijk voor de zieke en zijn familie, maar ook op economisch gebied. Iemand die werkt is immers niet ten laste van de gemeenschap.

Een lid merkt op dat de werkgroep vandaag de hoorzittingen afsluit en binnenkort aanbevelingen zal opstellen. Kunnen de hier aanwezige experts hun visie geven op wat er in deze aanbevelingen zou moeten staan ? De noodzaak aan een betere informatie voor de patiënt was vandaag een wekerend thema, net zoals de coördinatie. In de allereerste hoorzitting pleitte professor Cassiman ervoor dat patiënten zouden worden behandeld als experts van hun eigen ziekte. In dit kader gaf hij voorbeelden van experimenten in het Verenigd Koninkrijk, waar de patiënt vanaf de initiële fase betrokken wordt in het geheel van het proces. Hij verwees ook naar een Europees project, de « Academie van de patiënten ».

Ook een ander lid onthoudt de problemen rond de betrokkenheid van de patiënt. Hij steunt de vraag van het vorige lid naar suggesties van de sprekers. Hij benadrukt dat de naam van de werkgroep ook het woord « kansen » bevat. Op welke manier bestaat er vandaag een kans om een stap voorwaarts te zetten op het gebied van patiëntenbetrokkenheid ?

Mevrouw Jageneau verwijst naar de aanbevelingen die zijn voorbereid voor het Plan Zeldzame Ziekten. Voor haar vereniging is het speerpunt van dat plan de oprichting van expertisecentra. Één van de belangrijke nieuwigheden zou zijn dat de patiënt daar ook zijn plaats zou hebben. Zij is er zich van bewust dat dat momenteel misschien niet mogelijk is voor alle patiënten of alle patiëntenorganisaties. Ze moeten ook steun krijgen om deze rol op te nemen. Het is echter nodig om al vanaf het ogenblik dat er klinische tests worden uitgevoerd, te luisteren naar de patiënt. Dat is trouwens het eerste dat RaDiOrg vraagt : luister naar de patiënt.

Mevrouw Jageneau merkt op dat er volgens haar ervaring zeer weinig wordt samengewerkt tussen universitaire ziekenhuizen. Misschien gebeurt dat

niveaux, il y ait une collaboration, mais pour ce qui est des maladies rares et incurables qui touchent principalement les enfants, ce n'est pas le cas. Elle constate en permanence que les petits patients sont disséminés en plusieurs endroits, par groupe de 2 ou 3 en général. Il n'y a visiblement pas d'approche commune, raison pour laquelle l'intervenante pense vraiment qu'il serait utile de créer des centres d'expertise.

Elle indique que la veille, elle était à l'hôpital Reine Fabiola, où l'on a reconnu une fois de plus qu'il n'y a pas de collaboration ni de communication pour l'adressage des patients. Ainsi, l'hôpital est appelé à traiter une maladie qui touche un nombre très restreint de petits patients et il a besoin pour cela d'une équipe soignante très large. Et malgré cela, il n'y a pas de procédure pour l'adressage des patients. L'intervenante a l'impression que si les mentalités n'évoluent pas, les choses resteront en l'état, ce qui est très frustrant.

M. van der Straten Waillet trouve dommage de ne pas pouvoir consacrer un temps de réflexion plus long à une question aussi importante. Une partie du travail doit être réalisée par les patients eux-mêmes et par les organisations de patients. Il va sans dire que c'est aux structures faitières des organisations de patients qu'il revient de mettre en place une collaboration efficace entre les organisations, ce qui est plus facile à dire qu'à faire. L'intervenant pense que l'une des difficultés pour la VPP réside dans le fait qu'elle représente un grand nombre d'organisations de patients et qu'elle est couverte donc un large éventail de pathologies, parfois fort différentes.

L'intervenant constate une collaboration importante et croissante au niveau européen, et en tout cas dans le domaine de la sclérose en plaques, celui qu'il connaît le mieux. Au niveau du Parlement européen, il existe une plate-forme de travail sur la sclérose en plaques, et l'on s'efforce également de créer un registre des personnes atteintes de cette maladie, comment il en existe déjà un au Danemark.

M. van der Straten Waillet représente également la Ligue nationale belge de la sclérose en plaques au niveau mondial au sein de la MSIF (Fédération internationale de sclérose en plaques). Il y a été décidé que les neurologues spécialisés dans la sclérose en plaques, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique fourniront un effort global pour aider la recherche sur la sclérose en plaques progressive. Très peu de découvertes ont été faites sur cette maladie au cours des 10 à 15 dernières années. Bien sûr, rien ne garantit qu'en augmentant les recherches, l'on obtiendra enfin des résultats, mais il est certain qu'une collaboration importante à l'échelle internationale, impliquant tous ces acteurs, donnera des résultats. Reste à savoir lesquels.

Sans vouloir se faire le porte-parole des autres associations présentes autour de la table, M. van der

wel op bepaalde niveaus, maar zij heeft het over zeldzame en ongeneeslijke ziekten die vaak kinderen treffen. Zij stelt voortdurend vast dat de patiëntjes zich her en der verspreid bevinden, meestal niet meer dan 2 of 3 per centrum. Het lukt blijkbaar niet om dat samen te brengen. Daarom gelooft ze zo in de oprichting van de expertisecentra.

Zij was gisteren in het Koningin Fabiolaziekenhuis, waar opnieuw toegegeven werd dat er niet wordt samengewerkt en niet wordt doorverwezen. *In casu* gaat het over een aandoening met heel weinig patiëntjes waarvoor een groot team nodig is. En toch wordt er niet doorverwezen. Zij heeft de indruk dat dit gewoon zal blijven doorgaan als de mentaliteit niet verandert, wat zeer frustrerend is.

De heer van der Straten Waillet vindt het jammer dat hij niet langer kan nadenken over een dergelijke belangrijke vraag. Een stuk van het werk moet door de patiënten zelf en door de patiëntenorganisaties gedaan worden. De overkoepelende patiëntenverenigingen moeten natuurlijk een uitstekende samenwerking krijgen van alle patiëntenverenigingen, wat gemakkelijker gezegd dan gedaan is. Spreker denkt dat één van de moeilijkheden voor het VPP is dat ze veel patiëntenverenigingen vertegenwoordigen waardoor ze natuurlijk pathologieën vertegenwoordigen die onderling erg kunnen verschillen.

Spreker stelt een grote en toenemende samenwerking op Europees gebied vast, in elk geval op het vlak van MS, wat hij het beste kent. Op het niveau van het Europees Parlement bestaat een werkplatform voor MS en er wordt ook gewerkt aan een register voor personen met MS, zoals er al in Denemarken bestaat.

De heer van der Straten Waillet vertegenwoordigt de MS-liga ook op mondiaal niveau in de MSIF (Multiple Sclerosis International Federation). Daar werd de beslissing genomen dat neurologen die gespecialiseerd zijn in MS, patiëntenverenigingen en farma-industrie een globale inspanning zullen leveren voor het onderzoek naar progressieve MS. Daarover is de laatste 10 à 15 jaar bijzonder weinig ontdekt. Meer onderzoek is natuurlijk geen garantie dat er nu wel resultaten zullen komen, maar het is zeker dat een grote samenwerking op internationaal vlak met al deze actoren iets zal opleveren. Wat, is nog een vraagteken.

Zonder voor de andere verenigingen rond de tafel te willen spreken, meent de heer van der Straten Waillet

Straten Waillet croit pouvoir dire qu'elles sont demandeuses d'un suivi et qu'elles manifesteront certainement un intérêt pour une collaboration. Une coopération insuffisante avec la VPP n'est qu'une partie de la réponse.

Mme Weeghmans partage l'avis de Mme Jageneau à propos des centres d'expertise. L'expertise et sa mise en commun représentent un des leviers qui permettront d'aboutir à davantage de qualité et d'innovation. Il est certain que pour les maladies rares, la mise en commun de l'expertise est essentielle, qu'elle permet alors de mener des recherches ciblées. L'intervenante lance également un appel pressant pour la mise en œuvre d'un Plan belge pour les maladies rares. Un tel plan permettra non seulement d'enregistrer des avancées en termes de qualité, mais aussi, vraisemblablement, de réaliser des économies.

Mme Weeghmans trouve qu'il est important que l'expertise soit également mise en commun dans d'autres domaines que celui des maladies rares. Tous les hôpitaux ne doivent pas acquérir systématiquement la dernière innovation. Le financement des hôpitaux représente également l'un des leviers et l'une des clés pour travailler sur ce thème. L'intervenante entend dire que chaque centre garde jalousement ses patients. Pour elle, la clé de la coopération, du partage de l'expertise et d'un encadrement et suivi optimaux du patient ne réside pas seulement dans la conclusion d'accords sur le renvoi de patients à un confrère, mais aussi dans la prévision d'un financement *ad hoc* et dans la garantie que l'hôpital qui oriente un patient ailleurs sera tenu au courant et restera impliqué dans le suivi de ce patient.

Mme Weeghmans poursuit en rappelant l'un des objectifs de la VPP, à savoir la défense des intérêts communs. C'est un objectif auquel la plate-forme attache une très grande importance. Mais les associations de patients spécialisées continuent à focaliser leur expertise sur leur propre maladie ou affection. S'il faut par exemple militer pour le remboursement d'un aérosol pour l'asthme, c'est alors la section spécialisée dans l'asthme et les allergies qui s'en charge. La VPP vérifiera toutefois si des dossiers similaires ne peuvent pas être regroupés avant d'aller frapper à la porte des responsables politiques concernés. C'est là la force de la VPP et de la LUSS, faire parler d'une seule voix leurs associations, chacune d'entre elles étant experte dans sa propre maladie ou affection.

Mme Weeghmans souligne la multitude de pierres d'achoppement récurrentes. L'épuisement n'est pas l'apanage des personnes atteintes d'une tumeur au cerveau; il est constaté dans 90 % des maladies et affections. Quant à l'emploi et à la manière de continuer à travailler en dépit d'une maladie ou d'une affection, peu importe de quelle maladie ou de quelle affection il s'agit. Les écueils liés à l'inactivité sont toujours les mêmes. Les problèmes d'assurances sont

dat zij vragende partij zijn voor opvolging en dat er zeker interesse is voor samenwerking. Een onvoldoende samenwerking met het VPP is maar een deel van het antwoord.

Mevrouw Weeghmans is het eens met mevrouw Jageneau inzake de expertisecentra. In expertise en het bundelen van expertise zit één van de hefboomen om meer kwaliteit en meer innovatie te verkrijgen. Zeker voor de zeldzame ziekten is het belangrijk de expertise te bundelen en vandaar gericht onderzoek te kunnen doen. Ook spreekster doet een warme oproep om het plan rond Zeldzame Ziekten in België te realiseren. Dat betekent niet alleen dat er nog beter rond kwaliteit kan worden gewerkt, maar het zal waarschijnlijk ook een besparing met zich meebrengen.

Los van de zeldzame ziekten vindt mevrouw Weeghmans het belangrijk dat de expertise ook op andere vlakken gebundeld wordt. Niet elk ziekenhuis moet telkens het nieuwste snuffje in huis halen. Ook daar is de financiering van de ziekenhuizen één van de hefboomen en één van de sleutels om daarrond te werken. Spreekster hoort zeggen dat elk centrum zijn patiënten bij zich houdt. De sleutel tot samenwerking, tot het delen van expertise en tot een zo goed mogelijke begeleiding en opvolging van de patiënt zit volgens haar niet enkel bij het maken van afspraken over de doorverwijzing van patiënten, maar ook bij het voorzien van financiering daarvoor en het garanderen dat het doorverwijzende ziekenhuis op de hoogte gehouden wordt en betrokken blijft bij de opvolging van de patiënt.

Mevrouw Weeghmans verwijst verder naar de doelstellingen van het VPP, die bepalen dat het platform er is voor gemeenschappelijke belangenbehartiging. Dat nemen ze erg ter harte. De aparte patiëntenverenigingen blijven echter de expertise behouden over hun eigen ziekte of aandoening. Als het bijvoorbeeld gaat over astmapuffertjes die niet worden terugbetaald, dan is dat iets voor de astma- en allergiekoepel. Het VPP zal wel kijken of er nog gelijkaardige dossiers zijn die kunnen worden gebundeld en die het VPP bij de juiste beleids mensen kan afleveren. Daar zit de sterkte van VPP en LUSS, samen met hun verenigingen die elk expert zijn voor hun eigen ziekte en aandoening.

Mevrouw Weeghmans wijst erop dat er ontzettend veel gemeenschappelijke knelpunten terugkomen. Vermoeidheid komt niet alleen voor bij mensen met hersentumoren, maar bij 90 % van alle ziektes en aandoeningen. Voor tewerkstelling en hoe je aan het werk blijft met een ziekte of aandoening maakt het niet uit welke ziekte of aandoening het is. De knelpunten van de inactiviteit zijn steeds dezelfde. Ook de verzekeringsproblemen zijn identiek. Hoe sluit

également identiques. Comment contracter une assurance hospitalisation lorsqu'on est atteint d'une maladie ou d'une affection? Comment conclure une assurance solde restant dû? Ici aussi, le type de maladie ou d'affection importe peu.

Toutes ces associations ont donc énormément de pain sur la planche. Bien sûr, s'il s'agit spécifiquement de sclérose en plaques, la VPP demande alors à la Ligue qui lui est consacrée de partager son expertise afin que chaque association puisse mettre sur la table ses thérapies, ses traitements, ses avancées et ses perspectives d'avenir.

Mme Le Roy se prononce également en faveur des centres d'expertise, pour autant que l'on mette tout en œuvre pour que les patients puissent y avoir accès. Parfois, il est également possible de forcer quelque peu les médecins à entrer mutuellement en contact et à collaborer, par exemple en remettant à un patient des informations très détaillées, notamment sur les tests cliniques en cours. Les tests cliniques sont souvent effectués par un nombre limité de médecins et le patient peut alors demander à son médecin traitant de le renvoyer à un médecin en train d'en effectuer.

Pour les tumeurs au cerveau, il existe un accord international de coopération, l'«*International Brain Tumor Alliance*», qui collabore au niveau européen, avec la «*European Cancer Patient Coalition*». Leur slogan universel pour tous les patients est le suivant : «*Nothing about us without us*».

je een hospitalisatieverzekering af met een ziekte of aandoening? Hoe sluit je een schuldsaldoverzekering af? Ook daar maakt de soort ziekte of aandoening weinig uit.

Er ligt dus heel veel werk op de plank voor alle verenigingen samen. Als het natuurlijk specifiek gaat over MS, dan vraagt het VPP aan de MS-Liga om hun expertise op tafel te komen leggen, zodat elke vereniging zijn therapieën en behandelingen, zijn vooruitgang en toekomstperspectief op tafel kan leggen.

Ook mevrouw Le Roy is voorstander van expertisecentra, al moet er ook voor gezorgd worden dat de patiënten in een dergelijk expertisecentrum kunnen geraken. Soms kan je ook wat forceren dat artsen contact met elkaar opnemen en samenwerken, bijvoorbeeld door veel informatie te geven aan een patiënt, onder andere over klinische testen. Klinische testen worden vaak door een beperkt aantal artsen uitgevoerd en de patiënt kan dan aan zijn behandelende arts vragen hem door te verwijzen naar een arts die bezig is met klinische testen.

Voor hersentumoren bestaat een wereldwijd samenwerkingsverband, de «*International Brain Tumor Alliance*». Ze werken op Europees vlak samen met de «*European Coalition for Cancer patients*». Zij hebben één leuze in verband met patiënten : «*Nothing about us without us*».