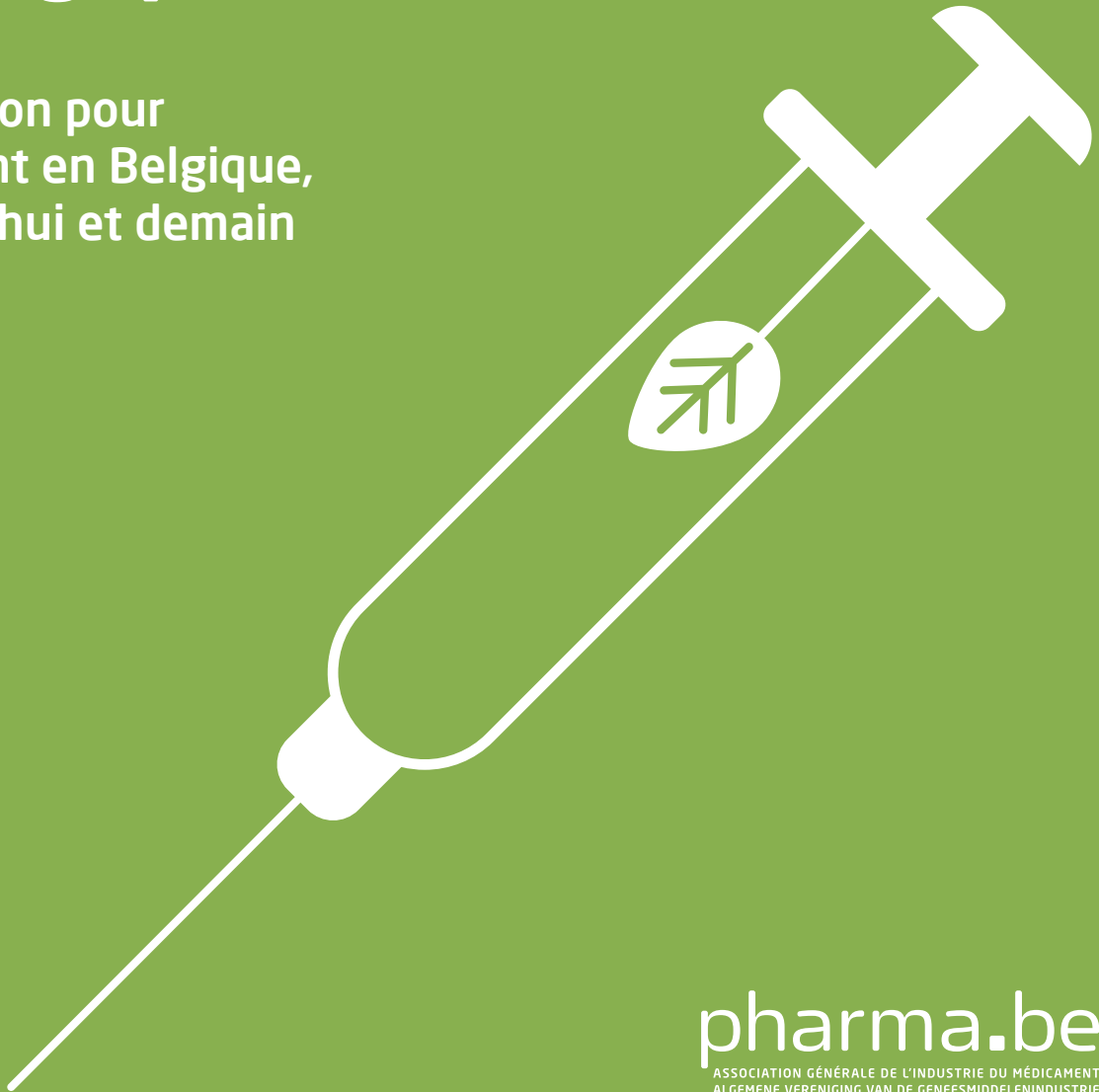


Médicaments biologiques

Innovation pour
le patient en Belgique,
aujourd'hui et demain



pharma.be

ASSOCIATION GÉNÉRALE DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT
ALGEMENE VERENIGING VAN DE GENEESMIDDELENINDUSTRIE

“

Alors qu'il y a deux décennies, presque tous les médicaments étaient d'origine chimique, nous constatons aujourd'hui que de plus en plus de médicaments prescrits dans les hôpitaux et par les généralistes sont des médicaments 'biologiques'. Leurs différences avec les médicaments chimiques 'classiques' sont encore trop peu connues par le grand public. Cette brochure a ainsi pour objectif d'expliquer ces différences, ainsi que les avantages des médicaments biologiques et les évolutions dans le futur. ”

Catherine Rutten, CEO pharma.be

Qu'est-ce qu'un médicament biologique ?

Un médicament biologique est un médicament qui contient un ou plusieurs principes actifs produits à partir ou par des organismes vivants. C'est pourquoi les médicaments biologiques sont beaucoup plus complexes et souvent moins stables que les médicaments chimiques traditionnels.

Les substances biologiques sont des structures plus lourdes que les médicaments chimiques traditionnels. C'est ce qui explique que les médicaments biologiques ne peuvent être administrés que par injection contrairement aux médicaments chimiques 'traditionnels', qui peuvent être produits sous plusieurs formes (en comprimé, sirop, aérosol, patch...).

MÉDICAMENT CLASSIQUE

MÉDICAMENT BIOLOGIQUE

STRUCTURE MOLÉCULAIRE



Petite, simple et stable.
Composé d'ingrédients chimiques classiques.



Complexe, de grande taille, substance moléculaire instable.
Structure tridimensionnelle complexe.

PRODUCTION



Fabrication par synthèse chimique, 100 reproductible.
Combinaison de composants chimiques spécifiques dans un processus structuré et prévisible.



Fabrication à base de cellules humaines. Pas reproductible à 100%. Production très complexe. Très sensible aux changements dans le processus (préparation, purification, formulation...) Même avec les mêmes ingrédients et le même procédé, le produit final n'est pas reproductible à 100%.

De par la complexité et l'hétérogénéité du médicament biologique, la réglementation sur sa fabrication est très stricte : les fabricants de médicaments biologiques doivent en effet garantir la qualité du médicament en veillant à ce que le processus de production reste inchangé, et que cette qualité soit contrôlée tout au long du processus de production. Pour les médicaments biologiques, les particularités du processus de production déterminent donc les caractéristiques du produit fini.



Psoriasis

POINT DE VUE D'UN PATIENT

Paul est le président de la Psoriasis Liga et souffre de psoriasis, une maladie inflammatoire chronique de la peau, qui se caractérise par la formation de plaques squameuses :

« Grâce à ces avancées thérapeutiques, nous voyons enfin des personnes atteintes de psoriasis grave ou d'arthrite psoriasique revivre tout à fait normalement. Ces médicaments biologiques donnent une seconde vie aux patients gravement atteints. La différence ? La qualité de vie évidemment ! »¹



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr Ghislain, dermatologue, UCL

Quelles sont les réalisations et effets bénéfiques des produits biologiques ?

« Pour traiter une maladie chronique, il est fondamental de pouvoir proposer une solution à la fois efficace et sûre, le tout à long terme. Les biothérapies répondent parfaitement à ces exigences ; c'est la première fois que les dermatologues disposent d'un traitement adapté à ces maladies chroniques. »

Quels objectifs / défis doivent encore être atteints ?

« Maintenant qu'on peut très significativement améliorer la qualité de vie des patients, ceux-ci rêvent d'une guérison complète, et la compliance thérapeutique n'est pas toujours au rendez-vous. C'est à l'origine de pertes d'efficacité et de découragements. Nous devons pouvoir accompagner et soutenir le patient sur de longues années. »



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr Coenen, dermatologue, Hasseltse Huidkliniek

Quelles sont les réalisations et effets bénéfiques des produits biologiques ?

«Le patient atteint d'un psoriasis autrefois difficile à traiter peut aujourd'hui être aidé de façon efficace et bien tolérée. En outre, pour le traitement du psoriasis, les médicaments biologiques ont dépassé les attentes. »

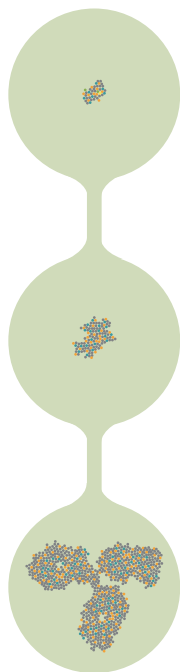
Quels objectifs / défis doivent encore être atteints ?

« J'ose espérer qu'à l'avenir leurs prix diminueront de manière telle que davantage de patients pourront bénéficier de tels traitements (et pas seulement les patients ne répondant plus aux traitements conventionnels) »

¹ Psoriasis Liga

Une évolution rapide

Bien que les médicaments biologiques ne soient sur le marché que depuis quelques décennies, plusieurs générations sont déjà disponibles pour le patient :



Lors de la première génération, il s'agissait de protéines présentes naturellement dans le corps. Un exemple très connu est le traitement du diabète avec l'hormone qu'est l'insuline. En administrant cette hormone aux patients qui n'en produisent pas (suffisamment), la glycémie peut être contrôlée. Au fil des années, il est devenu possible de modifier les produits issus du corps humain afin de prolonger leur durée d'action, d'améliorer leur efficacité, de faciliter leur administration par le patient lui-même...

La génération suivante comportait des anticorps qui visent spécifiquement certaines cibles à l'intérieur du corps (anticorps "monoclonaux"). Leur spécificité permet d'atteindre certaines cibles thérapeutiques de manière très sélective. Les anticorps monoclonaux sont utilisés depuis les années 1990 pour différentes maladies, telles que les maladies auto-immunes (rhumatismes, maladie de Crohn, psoriasis, lupus...) et certains cancers. Ils sont beaucoup plus complexes par rapport aux médicaments biologiques issus de la première génération.

Ces dernières années, les anticorps monoclonaux ont encore été affinés afin d'éviter les réactions immunitaires. De nouvelles cibles thérapeutiques ont également été découvertes, par exemple, des traitements anticancéreux récents grâce auxquels nos propres cellules immunitaires combattent le cancer.

FIGURE 1
L'augmentation de taille de médicaments biologiques entre les différentes générations montre la complexité croissante de ces molécules.



Les médicaments biologiques les plus récents sont destinés aux thérapies avancées, dont la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire.

- 🌿 **La thérapie génique** consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules (humaines) dans le cadre d'un traitement médical. Dans le cas de maladies héréditaires, l'objectif est que ce matériel génétique puisse servir à guérir une maladie due à un gène défectueux en ajoutant un gène « sain ». Récemment, des traitements permettant de guérir certaines maladies rares ont été approuvés.
- 🌿 **La thérapie cellulaire** consiste à introduire des cellules dans un tissu dans le cadre d'un traitement médical. Ces cellules assurent la fonction de cellules manquantes ou défectueuses chez le patient, afin de faire disparaître les symptômes de la maladie. Un exemple est la thérapie cellulaire qui est en développement pour la maladie de Crohn.
- 🌿 **L'ingénierie tissulaire** est l'administration de cellules ou de tissus (du patient lui-même ou d'un donneur) dans le corps du patient, afin d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement de cellules ou de tissus défectueux.



Polyarthrite rhumatoïde

POINT DE VUE D'UN PATIENT

Suzanne est une patiente atteinte depuis 1990 de polyarthrite rhumatoïde, une maladie auto-immune qui affecte les articulations :

« Les débuts de la thérapie biologique autour des années 2000 ont été pour moi des moments d'angoisse. J'avais déjà un lourd passif de traitements et d'opérations, ma seule question : y avait-il un espoir ?

J'étais très sceptique tout en voyant en ces nouveaux traitements ma dernière chance. Aujourd'hui je ne peux que témoigner de ceci : je mène une vie normale. J'ai dû limiter le sport et certains hobbies, mais j'ai toujours continué à travailler. Dans ma vie de tous les jours, beaucoup de personnes ne savent/remarquent pas que je suis « malade ». »²



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr. Patrick Durez, rhumatologue, UCL

Quelles sont les réalisations et effets bénéfiques des produits biologiques ?

« Les progrès de la rhumatologie ces 20 dernières années ont été spectaculaires dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques de la polyarthrite rhumatoïde avec comme résultante l'avènement des traitements biologiques ciblés. Ces traitements de fond biologiques appelés DMARD biologiques présentent le grand avantage de contrôler les symptômes, de réduire l'inflammation, d'induire une rémission clinique, de prévenir le handicap fonctionnel et de protéger de la destruction articulaire. Les DMARD biologiques ne peuvent être administrés qu'en clinique de jour et en traitement de 2e intention après un échec d'un traitement de fond classique comme le méthotrexate (MTX). »

Quels objectifs et défis doivent encore être atteints ?

« A ce jour, le rhumatologue ne dispose pas d'outils prédictifs de réponse pour choisir un traitement biologique. La recherche se dirige donc vers une meilleure compréhension de la maladie et des facteurs clés de l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde avec la possibilité de déterminer des marqueurs biologiques de sévérité et de réponse thérapeutique. »

² Biologische medicatie bij reuma, een beknopte introductie voor patiënten door patiënten (versie 09/2017) - Reumanet

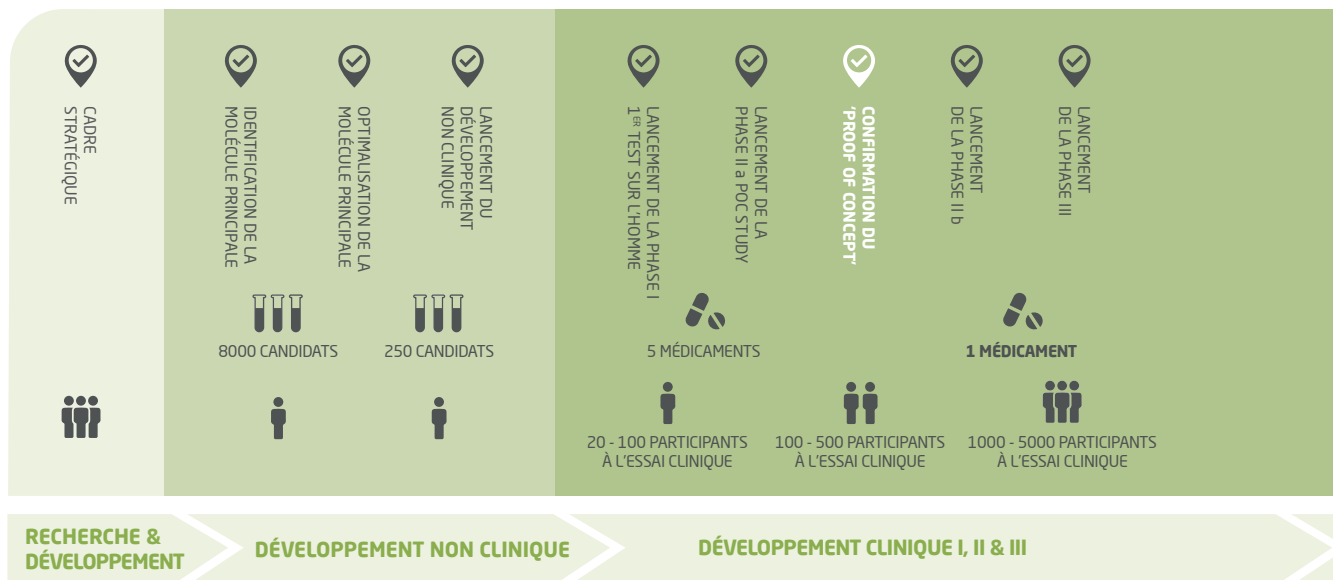
De plus en plus de patients sont concernés

Les médicaments biologiques sont utilisés pour le traitement de maladies très diverses telles que :

- le déficit en hormones de croissance ou en insuline
- les maladies auto-immunes (lorsque le corps considère ses propres cellules et tissus comme étrangers, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la maladie de Crohn, le psoriasis...)
- le cancer
- des troubles héréditaires de la coagulation (hémophilie)
- la sclérose en plaques
- les maladies métaboliques, telles que la maladie de Pompe ou de Fabry.

3 - 6 ANNÉES

6 - 7 ANNÉES



Le nombre de médicaments biologiques est en augmentation ces dernières années : alors qu'en 2006 un total de 179 médicaments biologiques étaient disponibles, déjà 284³ étaient répertoriés en 2016. Les médicaments biologiques représentent aujourd'hui une part substantielle de l'arsenal thérapeutique en Belgique : 49% des médicaments remboursables dans les hôpitaux sont des médicaments biologiques⁴.

Le nombre de médicaments biologiques de dernière génération approuvés, tels que la thérapie génique et la thérapie cellulaire, est encore très limité à ce jour. Les attentes n'en restent pas moins très grandes. Cependant, développer un médicament biologique prend du temps (10 à 12 ans) et la grande majorité de candidats-médicaments n'arrive pas à la fin du processus de développement. En moyenne, seul 1 médicament sur 10 qui entre en phase d'essai clinique sera, en fin de parcours, disponible pour le patient.

2 - 5 ANNÉES



DEMANDE DE
D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ



OBTENTION DE
L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ

REMARQUES RÉGULATOIRES

- ✓ Approbation réglementaire
- ✓ Approbation HTA
- ✓ Négociation du remboursement au niveau européen



LANCEMENT

.....

Les patients n'ont pas accès aux nouvelles thérapies avant ce stade



VARIATION



FIN DE L'APPROVISIONNEMENT DU MARCHÉ

GESTION DU CYCLE DE VIE ET PHARMACOVIGILANCE

FIGURE 2
résumé du processus de développement d'un médicament.

BRON
<https://www.eupati.eu/non-clinical-studies/discovery-development-medicines/>



Point de décision



Implication du patient

³ Chiffres pharma.be ⁴ Exprimé en valeur. Chiffres pharma.be, basés sur IMS



Maladie de Pompe

POINT DE VUE D'UN PATIENT

Frank a la maladie de Pompe, une maladie génétique héréditaire qui entraîne une faiblesse musculaire progressive (myopathie) et des difficultés respiratoires :

« J'ai une maladie rare, mais malgré cela je me considère comme un privilégié. Dans mon malheur, j'ai la chance inouïe d'être atteint d'une pathologie pour laquelle, aujourd'hui, il existe un traitement biologique. »⁵



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr Gauthier Remiche, neurologue, hopital Erasme / Directeur du Centre de Référence Neuromusculaire Erasme-HUDERF

Quelles sont les réalisations et effets bénéfiques des produits biologiques ?

Dans cette maladie, le traitement médicamenteux revient à remplacer l'enzyme déficiente (l'alpha-glucosidase acide). C'est un traitement médicamenteux susceptible de modifier favorablement l'évolution de la maladie chez le patient afin d'obtenir un renforcement de la tonicité musculaire, de la capacité respiratoire et de la mobilité en général. Le traitement est également susceptible d'apporter une stabilisation de la maladie et donc de limiter son évolution défavorable. Il faut comprendre que plus le médicament sera administré à un stade précoce de la maladie, plus il aura des chances d'être efficace. D'autres mécanismes visant à suppléer la déficience de l'enzyme sont également à l'étude actuellement, entre autres par thérapie génique (remplacement du gène malade).

Quels objectifs et défis doivent encore être atteints ?

« Concernant l'efficacité, on se rend compte - en particulier dans la forme tardive de la maladie - qu'après plusieurs années de traitement bien suivi la plupart des patients continuent de se dégrader sur le plan de la fonction motrice des membres et sur le plan de la fonction respiratoire. Une autre problématique est celle des patients atteints de la forme infantile de la maladie qui développent des anticorps neutralisant le médicament. Cela nécessite parfois l'utilisation d'un traitement visant à affaiblir le système immunitaire. Il existe plusieurs axes de développement en cours pour contourner ces problèmes. Une des approches développées est d'avoir un médicament modifié qui atteindra mieux sa cible, à savoir l'intérieur des lysosomes (sous-compartiment de la cellule dans lequel s'accumule le glycogène, accumulation qui conduit in fine à la dégénérescence du muscle). Concernant l'accessibilité : il faudrait trouver des solutions pour réduire au maximum les coûts de production. Concernant l'administration du traitement, il serait souhaitable de généraliser la possibilité d'une administration à domicile. Nous pouvons peut-être espérer, dans les années futures, le développement d'un médicament administrable par voie orale. »

⁵ T'chin, (édition spéciale santé en supplément avec Le Vif/L'Express), printemps 2011

Les médicaments biologiques contribuent de plus en plus à améliorer la qualité de vie des patients

Les nouveaux traitements à base de médicaments biologiques ont un effet plus ciblé sur la maladie et sont généralement bien tolérés par les patients. Ils ont des effets positifs, non seulement pour les patients, mais également pour leurs proches et pour la société en général. Par exemple :

- Les patients sont plus autonomes dans la vie de tous les jours, ce qui nécessite moins d'interventions de leurs proches.
- Les patients souffrant d'une maladie auto-immune, comme la polyarthrite rhumatoïde par exemple, et qui sont traités avec un médicament biologique peuvent rester actifs plus longtemps ou reprendre plus rapidement le travail. Ceci contribue énormément au bien-être du patient
- Les patients sont moins souvent hospitalisés, ce qui entraîne moins de coûts et donc génère des économies pour le budget des soins de santé



La Belgique a une réelle expertise

Sur base des chiffres de l'Organisation pour la collaboration et développement économique⁶, 180 entreprises belges sont des entreprises de biotechnologie, spécifiquement dans le domaine de la santé. La Belgique est à la pointe des développements biotechnologiques : les entreprises belges de biotechnologie représentent 16 % de la valeur du secteur de la biotechnologie en Europe, et près de 10 % des dépenses pour la recherche et le développement.⁷

La Belgique a un rôle de chef de file dans le développement des médicaments en général, et des médicaments biologiques en particulier. Ceci s'explique grâce à un écosystème scientifique reconnu internationalement, qui stimule la collaboration entre les centres de recherche académiques et les laboratoires du secteur privé. Malgré sa taille, notre pays compte 12 Universités et parcs de recherche, 14 bio-incubateurs à la disposition du secteur de la biotechnologie et 7 hôpitaux académiques⁸.

En 2016, 3,4 milliards d'euros ont été investis par l'industrie belge des biotechnologies - une hausse de 123 % comparé à 2006.

Un certain nombre d'entreprises de biotechnologie belges de taille plus réduite ont passé des accords de partenariat avec de grandes firmes pharmaceutiques. La valeur totale de ces contrats dépasse 18 milliards d'euros sur les 12 dernières années, dont plus de 4 milliards ont déjà été payés⁹.

La Belgique excelle en matière d'études cliniques (507 nouvelles études lancées en 2016 - dont 35% avec des médicaments biologiques¹⁰), et notamment dans les premières phases du développement d'un nouveau médicament. Ainsi, bon nombre de nouvelles thérapies cellulaires et géniques ont été testées en Belgique.

⁶ OECD Key biotechnology indicators, <http://www.oecd.org/sti/inno/keybiotechnologyindicators.htm>

⁷ http://www.business.belgium.be/en/investing_in_belgium/key_sectors/biotechnology ⁸ Pharmafigures 2016, pharma.be

⁹ L'Echo 17/06/2017 ¹⁰ Estimation sur la base des chiffres provenant de la base de données EudraCT



Mélanome

POINT DE VUE D'UN PATIENT

Kathleen est une patiente atteinte d'un mélanome, c'est-à-dire un cancer de la peau :

« L'immunothérapie est l'aspect dont on parle le plus dans l'accélération de la lutte contre le cancer. Elle donne aux patients avec un mélanome métastaté l'espoir d'une nouvelle vie. Une véritable révolution... Je pensais que la tache sur mon bras était une piqûre d'insecte. Il s'est avéré que c'était un cancer de la peau. C'est allé incroyablement vite. Cela s'est propagé aux glandes lymphatiques, au foie et à deux os. La partie semblait perdue. Et pourtant... J'ai pu suivre un traitement par immunothérapie à l'hôpital. Le cancer a disparu comme par magie. Je cours, je fais du vélo, je travaille. Je me sens tout à fait bien. Cela m'a sauvé la vie. »¹¹



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr. Bart Neyns, oncologue, UZ Brussel

Quelles sont les réalisations et effets bénéfiques des produits biologiques ?

« Le traitement par anticorps monoclonaux offre aux patients atteints d'un cancer de la peau avancé une perspective d'amélioration des chances de survie. Dans certains cas on peut même parler de guérison, quand on voit que certains des premiers patients qui ont été traités avec ce traitement innovant n'ont plus fait de rechute depuis 10 ans et n'ont plus besoin d'autres traitements. »

Quels objectifs et défis doivent encore être atteints ?

« Grâce à l'introduction de l'immunothérapie par anticorps monoclonaux dans le traitement adjuvant et à la combinaison avec un traitement pharmacologique ou une thérapie cellulaire, davantage de patients auront une perspective de guérison. »

Cancer du côlon

POINT DE VUE D'UN PATIENT

Frank était atteint d'un cancer du côlon :

“Grâce aux nouveaux traitements, j'ai surmonté mon cancer du côlon métastatique. Je suis de retour au travail comme avant, et je peux à nouveau profiter de ma vie professionnelle, de mes hobbies, et des moments agréables avec ma famille.”



POINT DE VUE D'UN MÉDECIN

Dr. Marc Peeters, Chef du département d'oncologie, UZA

« Les médicaments biologiques ont été une percée majeure dans la lutte contre les maladies graves. Il y a beaucoup de nouveaux médicaments en cours de développement, et il est nécessaire de poursuivre les recherches pour traiter les patients de la manière la plus optimale ».

¹¹ De Tijd 23/04/2016 (via melanoompunt.be)

Médicaments biosimilaires

Un médicament biosimilaire est développé pour être hautement similaire à un médicament biologique existant dont l'utilisation dans l'Union Européenne a été approuvée et dont le brevet est arrivé à échéance.

« Hautement similaire » signifie que le médicament biosimilaire et son médicament de référence sont, pour l'essentiel, les mêmes, bien que leurs substances actives puissent présenter quelques différences mineures. Ces légères différences sont dues au fait que ces substances actives sont généralement des molécules complexes de grande taille et qu'elles sont produites par des cellules vivantes.

En raison de ces différences mineures, un produit de référence et son/ses biosimilaire(s) ne sont donc pas complètement identiques. Toutefois, les médicaments biosimilaires sont soumis à une évaluation scientifique approfondie avant leur mise sur le marché afin de garantir que, malgré ces légères différences, ils sont aussi sûrs et efficaces que le médicament de référence.

Le médecin traitant doit pouvoir garder le libre choix du médicament biologique qu'il prescrit. Si le médecin décide de passer de l'un à l'autre (original/original; original/biosimilaire ; biosimilaire/original ou biosimilaire/biosimilaire), il est également essentiel que le patient soit informé et, surtout, qu'il donne son consentement.

De plus, lorsqu'une modification dans le traitement du patient est apportée, il est nécessaire que le suivi clinique soit réalisé avec le plus grand soin. Il en est de même pour l'initiation d'un nouveau médicament biologique. En outre, les éventuels effets secondaires doivent être rapportés de façon rigoureuse et correcte.

Pour plus d'information, consultez le site de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be



L'avenir

Dans les domaines où elles sont déjà utilisées, tels que le cancer, les maladies auto-immune, le diabète,... les médicaments biologiques sont affinés et améliorés. Parallèlement, la recherche avance afin de réaliser des avancées dans d'autres domaines thérapeutiques, tels que le traitement par immunothérapie dans la septicémie et le sida, l'utilisation de vecteurs viraux en thérapie génique, l'étude des interactions avec le microbiote de l'intestin dans l'obésité, les maladies inflammatoires et diverses autres aires thérapeutiques.

Ainsi, l'industrie pharmaceutique innovante apporte sa pierre à l'édifice pour une société en meilleure santé.

A PROPOS DES TÉMOIGNAGES DE PATIENTS

Malheureusement, de si bon résultats ne sont pas encore obtenus chez la totalité des patients. En outre, tous les patients n'entrent pas en ligne de compte pour ces thérapies.. D'autres recherches sont menées constamment sur de nouveaux traitements pouvant aider encore plus de patients. Si vous êtes un patient, votre médecin traitant peut répondre à vos questions.



pharma.be
ASSOCIATION GÉNÉRALE DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT
ALGEMENE VERENIGING VAN DE GENEESMIDDELENINDUSTRIE

Editeur responsable : Catherine Rutten, pharma.be - 166 Chaussée de la Hulpe, 1170 Bruxelles - Belgique
Dépôt légal: D/2018/4021/4