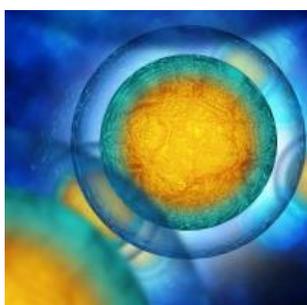




## Novembre 2018

Immunothérapie, thérapies cellulaires et géniques..., l'innovation médicale connaît une accélération fulgurante. Catherine Rutten nous parle des traitements de demain. [Cliquez ici.](#)



### Thérapies cellulaires et géniques : de nouveaux horizons s'ouvrent aux patients

Les médicaments biologiques récents sont destinés aux thérapies avancées. Ils contribuent à améliorer la qualité de vie des patients. Découvrez les thérapies cellulaires et géniques.

[En savoir plus](#)



### Dr James Allison, un prix Nobel pour un pionnier de l'immunothérapie

En octobre 2018, l'académie Nobel a récompensé le Dr James Allison pour ses travaux sur l'immunothérapie. Le 6 septembre 2018, James Allison s'était déjà vu remettre le "Dr Paul Janssen award".

[En savoir plus](#)



### Le professeur Tessa Kerre, une passionnée du système immunitaire

Tessa Kerre est chef de clinique à l'UZ Gent. Spécialisée en hématologie, elle décide très tôt de se lancer dans la recherche sur l'immunothérapie. Sa préoccupation : le patient.

[En savoir plus](#)



## Des nouveaux traitements disponibles et remboursés pour les patients en Belgique

Au cours de l'année écoulée, 17 traitements novateurs ont été admis au remboursement par l'INAMI. Certains nouveaux traitements destinés aux enfants sont accessibles plus rapidement.

[En savoir plus](#)



## La nouvelle législation relative aux médicaments à base de matériel corporel humain profite à la recherche et au développement de nouveaux traitements

Bien que le nombre de traitements biologiques reste actuellement limité, davantage de médicaments à base de matériel corporel humain seront développés à l'avenir. Il faut donc s'adapter.

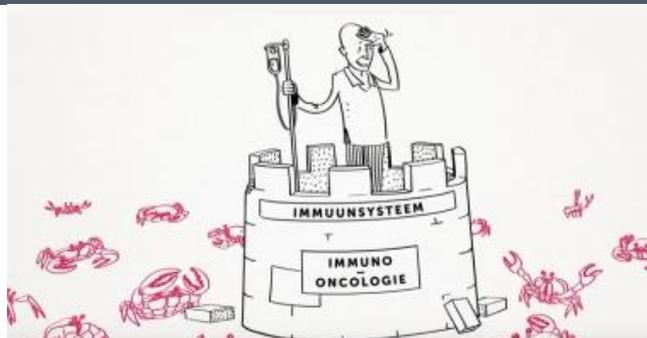
[En savoir plus](#)

## Média



**la Belgique est à la pointe de l'innovation**

[Cliquez ici pour découvrir une technique innovante de thérapie cellulaire](#)



**Comment fonctionne l'immuno-oncologie ?**

[Découvrez ici la vidéo \(Source : Bristol-Myers Squibb\)](#)

## Les traitements de demain pour les patients en Belgique

Chers lecteurs,

Guérir les patients, améliorer leur qualité de vie, repousser les maladies, voilà ce qui nous guide tous les jours. Aujourd'hui, nous sommes dans une nouvelle dynamique. Les thérapies cellulaires, géniques, l'immuno-oncologie nous ouvrent de nouvelles portes. Les traitements évoluent car nous arrivons à mieux comprendre les maladies. Grâce à ces innovations scientifiques, nous basculons peu à peu de la médecine générale vers une médecine de plus en plus personnalisée.

**Les thérapies cellulaires** permettent aujourd'hui de réparer des dommages ou pallier un dysfonctionnement. En travaillant au niveau des cellules souches, on se dirige vers une régénération de certains organes endommagés.

**Les thérapies géniques** permettent de réparer le patrimoine génétique d'un patient. Le premier traitement disponible a permis de sauver la vie d'enfants autrefois condamnés à cause d'un dysfonctionnement immunitaire.

Et que dire de **l'immuno-oncologie** et du développement des Car-T cells, ces lymphocytes T (cellules de défense) du patient prélevés et ensuite dopés in vitro pour leur permettre de vaincre des cellules cancéreuses?

Dans ces nouveaux domaines de recherche, les entreprises de biotechnologie installées chez nous font figure de modèle. Elles placent la Belgique à la pointe du développement. Nous devons donc encourager ces innovations et soutenir ces entreprises pour construire ensemble un avenir meilleur pour les patients.



Catherine Rutten  
CEO pharma.be

## Thérapies cellulaires et géniques : les médicaments biologiques sont les traitements du futur

### 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 que les médicaments chimiques traditionnels. Ils sont aussi plus ciblé et généralement mieux tolérés par les patients.

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...).

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.

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

#### 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%.

### 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.

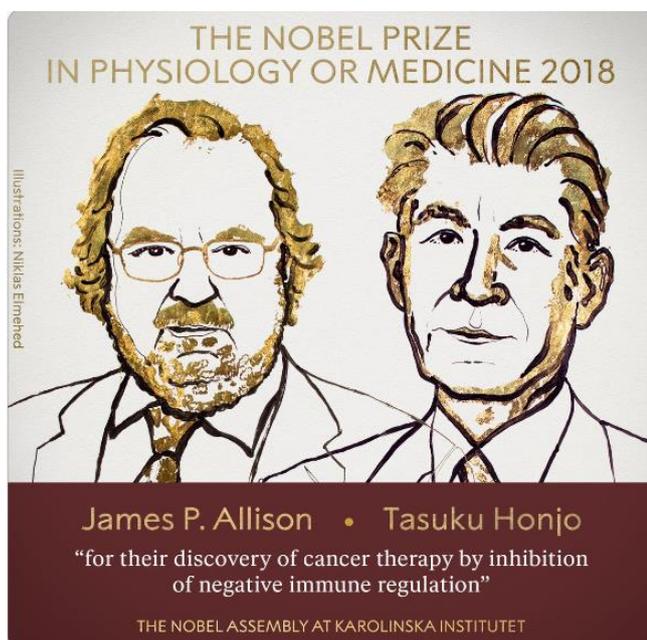
**La thérapie cellulaire** consiste à introduire des cellules dans un tissu dans le cadre d'un traitement médical. Ces cellules assurent la fonction de cellules manquantes ou défectueuses chez le patient, afin de faire disparaître les symptômes de la maladie. Un exemple est la thérapie cellulaire qui 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.

## Prix Nobel 2018 : l'immunothérapie récompensée

Le prix Nobel de physiologie ou de médecine 2018 a été décerné à deux chercheurs en immunologie, l'Américain, **James Allison**, et le Japonais, Tasuku Honjo, « pour leur découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative ».

Si le cancer est à l'origine de millions de décès dans le monde chaque année, des progrès importants ont été réalisés dans sa détection et son traitement. Le 1er octobre 2018, l'académie Nobel a décidé de mettre à l'honneur un des nouveaux traitements du cancer, l'immunothérapie, qui doit beaucoup aux deux immunologistes récompensés.



Les lauréats du prix Nobel 2018 ont décrit deux protéines qui freinent la réponse immunitaire, des « points de contrôle » qu'il faut débloquer pour activer le système immunitaire. Ces découvertes ont permis de développer une nouvelle stratégie de lutte contre le cancer, qui consiste à stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il se débarrasse des cellules tumorales. Ainsi, **James Allison**, chercheur à l'université du Texas, a mis en évidence la protéine CTLA-4, qui freine les lymphocytes T, les cellules qui peuvent éliminer des cellules cancéreuses. Il existe un traitement qui bloque CTLA-4, l'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4, qui active la réponse immunitaire contre le cancer.

James Allison connaît la Belgique. Quelques jours avant de se voir attribuer le prix Nobel, il s'était vu décerner le « Dr. Paul Janssen Award 2018 » pour la

recherche biomédicale.

**Paul Stoffels, MD, Chief Scientific Officer de Johnson & Johnson** : « L'approche innovante du Dr Allison, consistant à utiliser la puissance du système immunitaire pour traiter le cancer, a mené à des thérapies révolutionnaires qui redonnent espoir aux patients du monde entier ».



Le 6 septembre 2018, Paul Stoffels remet à Beerse (Belgique) le prix "Dr Paul Janssen Award" au Dr Allison (à droite sur l'image).

Pour lire l'interview du Dr. James Allison, [cliquez ici](#).

Vous souhaitez en savoir plus sur l'immunoncologie, visitez [www.immunooncology.be](http://www.immunooncology.be)

## Prof. Tessa Kerre, une passion pour le système immunitaire

### La thérapie génique par cellules T : un bond en avant dans le traitement du cancer



#### Rencontre avec le Professeur Tessa Kerre - Réalisation : Roularta Healthcare.

[Cliquez ici](#) pour découvrir le premier "motion comic" destiné à expliquer aux patients et à leur entourage comment fonctionne l'immunothérapie, une animation numérique imaginée par Tessa Kerre.

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, on commercialise de plus en plus de médicaments visant à renforcer le système immunitaire du patient. La thérapie génique par cellules T devient également une option : ici, les cellules T du patient sont génétiquement modifiées, afin de devenir " une redoutable armée capable de cibler les cellules cancéreuses ". C'est ainsi que le Pr Tessa Kerre (Hématologie, UZ de Gand) résume l'effet sur les cellules cancéreuses. Même si ce traitement reste pour le moment réservé à certains cancers bien déterminés, il peut sauver des vies, et offre potentiellement aussi des perspectives d'avenir pour d'autres cancers.

"Pour le moment, il existe deux types de thérapie génique par cellules T", explique le Pr Kerre. D'une part, celle dans laquelle on introduit, dans les cellules T du patient (qui ont toutes un récepteur propre), un nouveau récepteur des cellules T, qui reconnaît la cellule cancéreuse comme étrangère à l'organisme et la détruit. "Cette étude est en cours et, pour le moment, il n'y a pas (encore) de progrès importants. D'autre part, il y a la thérapie CAR-T. Le CAR (chimeric antigen receptor ou récepteur antigénique chimérique) n'est pas présent physiologiquement. Les premiers résultats avec la thérapie CAR-T sont véritablement révolutionnaires."

#### Le principe de la thérapie CAR-T

Ici, les cellules T du patient sont modifiées génétiquement, de sorte qu'elles puissent reconnaître un marqueur à la surface des cellules cancéreuses du patient, et les détruire massivement. Un CAR reconnaît ce marqueur par le biais d'un anticorps qui ne se trouve normalement pas à la surface des cellules T. Lorsque l'anticorps reconnaît la protéine, le signal transmis est le même que lorsqu'un récepteur des cellules T reconnaît une protéine. Entre-temps, on a déjà fabriqué plusieurs générations de cellules CAR-T, chaque génération étant plus puissante que la précédente, suite à l'ajout de facteurs costimulants, qui renforcent le signal transmis.

#### Fabrication en laboratoire

Pr Kerre : "Le protocole pour la fabrication de cellules CAR-T déterminées est identique pour chaque patient dans un certain protocole, et il part chaque fois des cellules T de ce patient. Les cellules CAR-T doivent donc être fabriquées pour chaque patient individuel et ne peuvent être utilisées que chez ce patient précis". Les

cellules T du patient sont récoltées via aphérèse, isolées en laboratoire et mises en culture, avant qu'on y introduise le code génétique du CAR au moyen d'un vecteur viral. Par après, les cellules CAR-T sont encore parfois mises en culture (mais pas toujours), avant d'être réinjectées ultérieurement au patient au moyen d'une perfusion.

## Transformation du traitement du cancer

Le Journal of Clinical Oncology[1] affirme que la thérapie par cellules CAR-T est l'une des percées les plus importantes sur le plan du traitement du cancer depuis des décennies. Pour l'American Society of Clinical Oncology, la thérapie par cellules CAR-T a représenté l'Advance of the Year 2017, "capable de transformer les résultats et les standards de soins pour les adultes et les enfants souffrant de cancers autrement incurables"[2].

## Pour quels cancers ?

Actuellement, la thérapie par cellules CAR-T ne convient que pour des cancers bien déterminés. "Le CAR le plus utilisé reconnaît CD19, un marqueur qui se trouve sur les cellules B, et il est utilisé dans des affections malignes prenant naissance au départ des cellules B, par exemple la leucémie lymphoïde aiguë à cellules B (LLA-B) et certains lymphomes à cellules B. Ces cellules malignes surexpriment ce marqueur CD19 et seront davantage attaquées par les cellules CAR-T que les cellules B saines, qui seront toutefois également détruites." Leur destruction peut heureusement être compensée par l'administration des anticorps nécessaires. Des thérapies par cellules CAR-T sont également développées pour d'autres cancers hématologiques, comme le lymphome hodgkinien, la leucémie myéloïde aiguë et le myélome multiple. À l'avenir, la thérapie par cellules CAR-T pourrait également s'adresser à des tumeurs solides, mais ceci constitue encore un défi de taille.

## Nouveau pilier

La thérapie CAR-T peut sauver la vie de patients pour lesquels il n'existe plus d'autres options thérapeutiques. Le traitement induit cependant des effets indésirables, tels que syndrome de libération de cytokines, syndrome de lyse tumorale et neurotoxicité. "Mais dès que la période critique est passée, le traitement peut potentiellement être curatif. Dans certaines indications, les cellules CAR-T peuvent nous aider à amener le patient en rémission, ce qui augmente les chances de succès d'une transplantation de cellules souches". Pour le Pr Kerre, la thérapie par cellules CAR-T a aujourd'hui prouvé qu'elle constitue désormais un des piliers du traitement du cancer.

## Et en Belgique ?

"Étant donné que la fabrication des cellules CAR-T est très complexe, le prix n'est pas bon marché. Par ailleurs, les chances de guérison sont réelles. En outre, ce traitement ne doit être administré généralement qu'une fois, ce qui fait que son prix devient comparable à certains d'autres traitements oncologiques qui sont peut-être moins chers, mais administrés très longtemps, ou qui sont chers, mais souvent non curatifs (et dont le bénéfice en termes de survie est limité). Si nous considérons l'aspect économique et la qualité de vie, la thérapie CAR-T semble sur la bonne voie, même s'il est encore nécessaire de l'optimiser...", déclare le Pr Kerre.

Aux États-Unis, la thérapie par cellules CAR-T est déjà disponible pour deux indications : résistance et/ou récurrence de LLA et de lymphomes à cellules B. En août dernier, l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a accordé une autorisation de mise sur le marché dans l'UE, pour les mêmes indications. Il faut à présent attendre le remboursement de cette thérapie, qui est organisé au niveau national.

## Le projet Immuno-T

Tessa Kerre s'investit aussi énormément dans l'éducation thérapeutique du patient. Il n'est pas évident d'expliquer l'immunothérapie. Il est donc crucial de clarifier et de simplifier les explications médicales sur ce sujet complexe. Elle est persuadée de l'importance que représente la compréhension d'une maladie et de son traitement. C'est ce besoin et la passion de Tessa Kerre qui ont fait naître un outil de communication original, le premier motion comic destiné à expliquer aux patients et à leur entourage comment fonctionne l'immunothérapie. Découvrez l'animation numérique [en cliquant ici](#).

(1) Heymach J. et Al, Journal of Clinical Oncology 36, nr. 10, avril 2018

(2) American Society of Clinical Oncology, Clinical Cancer Advances 2018, janvier 2018

## Médicament innovants, de nouveaux traitements remboursés



**Kristel De Gauquier, Medical Director pharma.be**

Au cours de l'année écoulée, 17 nouveaux traitements innovants ont été admis au remboursement en Belgique par l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Il s'agit de médicaments dits « de classe 1 » et de médicaments orphelins, des médicaments avec une forte plus-value thérapeutique démontrée. La plupart des traitements innovants appartiennent à l'un de ces deux groupes.

C'est ainsi qu'un traitement pour des patients atteints d'un cancer du poumon ALK-positif a été remboursé. Il s'agit d'une forme rare et particulièrement agressive de cancer du poumon où les cellules cancéreuses ont un gène défectueux qui produit une protéine appelée « ALK ». Les personnes souffrant de cette maladie sont généralement plus jeunes, non fumeuses et plus souvent des femmes que des hommes. Par ailleurs, l'année passée, deux nouveaux médicaments ont également été remboursés pour les patients avec un type particulier de cancer du sein.

Outre le remboursement de nouveaux traitements contre le cancer, deux médicaments innovants ont été mis à disposition pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde (AR). Cette maladie auto-immune chronique inflammatoire touche en premier lieu surtout les articulations, mais a aussi un impact important sur le bien-être général des patients. La nouvelle génération de médicaments est administrée sous forme de comprimés, ce qui la distingue des traitements biologiques existants qui doivent être injectés.

De son côté, la recherche sur les maladies rares a elle aussi porté ses fruits. En 2018, le remboursement de traitements entre autres pour le myélome multiple, certaines formes de leucémie et une forme rare de cancer de la peau a été accordé. Sans oublier le gagnant du prestigieux Prix Galien 2017(1) dans notre pays, qui a récompensé un traitement contre l'atrophie musculaire spinale (SMA). La SMA est une maladie dégénérative neuromusculaire génétique rare pour laquelle il n'existait pas de traitement jusqu'il y a peu.

Enfin, le remboursement de médicaments pour les enfants a été l'objet d'une attention particulière cette année. Depuis l'entrée en vigueur en avril 2018 d'une procédure plus courte pour le remboursement de médicaments pour les enfants, un certain nombre de procédures ont déjà été menées à terme avec succès.

La période entre l'autorisation d'un médicament chez les mineurs d'âge et le remboursement effectif de ce médicament pour ce groupe de patients a été raccourcie. Auparavant comprise entre 8 et 13 mois, cette période ne dure plus aujourd'hui que de 5 à 11 mois.

Grâce à cette modification de la législation, certains médicaments sont déjà remboursés plus rapidement, entre autres des médicaments pour le traitement du VIH, de la leucémie chronique, de l'épilepsie et contre les effets secondaires de la chimiothérapie (2).

(1) Le prestigieux Prix Galien récompense un médicament et un dispositif médical innovants, ainsi qu'un jeune chercheur prometteur en pharmacologie. Le Prix encourage la recherche pharmaceutique et stimule l'innovation thérapeutique, et ce dans l'intérêt de la santé publique.

(2) Source Belga

## La nouvelle législation relative aux médicaments à base de matériel corporel humain profite à la recherche et au développement de nouveaux traitements

**Kristof Bonnarens, Innovation and Research Manager pharma.be**

Ces dix dernières années, le secteur (bio)pharmaceutique a connu une évolution remarquable. Autrefois principalement d'origine chimique, les médicaments sont aujourd'hui de plus en plus souvent biologiques. Et bien que leur nombre reste encore limité, les médicaments à base de matériel corporel humain seront eux aussi amenés à être de plus en plus présents. En anglais, on appelle ce type de médicaments des 'ATMP' – advanced therapy medicinal products.

Lors de la mise sur pied des premières expériences, le cadre légal régissant l'utilisation de ce matériel humain a été adapté, avec pour résultat la publication - il y a dix ans - de 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 » (19 décembre 2008).

Cette loi reposait sur un certain nombre de principes de base, telle que la nécessité du consentement documenté du donneur de ce matériel humain, la traçabilité et la qualité du matériel et un rôle clair pour les institutions et les organisations travaillant avec ce matériel corporel humain. Si pour la partie « applications médicales » le législateur belge pouvait s'appuyer sur une directive européenne, la partie « recherche scientifique » s'inscrivait dans un cadre strictement belge.

Différents changements intervenus ces dernières années dans la législation avaient modifié drastiquement la loi et un certain nombre de ses principes de base. L'amélioration du cadre légal avait dès lors été reprise dans le Pacte d'avenir (2015).

### Adaptations pour les applications médicales

Pour les entreprises qui développent de nouveaux traitements avancés, il n'était pas évident d'obtenir le matériel corporel humain nécessaire. Le seul moyen de se procurer du matériel corporel humain pour des patients autres que le patient original était de faire appel à une « banque de matériel corporel humain ». Et celle-ci faisait, par définition, partie d'un hôpital. Cela entraînait certains problèmes pratiques : un hôpital n'a en effet pas pour objectif d'être fournisseur d'institutions, d'entreprises ou d'autres organisations.

Après concertation entre les différents acteurs, une solution a été trouvée en 2018. La loi a été modifiée afin que dorénavant l'allocation de matériel corporel humain par les banques de matériel corporel humain se déroule avec davantage de transparence et de sécurité juridique. Une nouvelle commission, avec des représentants des différents acteurs veillera à l'application de cette législation. En outre, il devient plus simple d'importer du matériel corporel humain provenant de pays non européens ou d'autres pays européens.

### Règlement distinct pour l'utilisation scientifique

Par ailleurs, des problèmes se posaient également pour l'utilisation scientifique du matériel corporel humain, dite biobanking. Même après la publication d'un nouvel arrêté royal début 2018, de nombreuses questions restaient en suspens concernant le champ d'application précis du cadre légal. Il ne s'avérait en effet pas évident de trouver un juste équilibre entre les exigences auxquelles doit satisfaire une biobanque (pour protéger le donneur) et la flexibilité dont les scientifiques ont parfois besoin pour leurs recherches. Un document éclairant au sujet des différents aspects du biobanking a donc été élaboré en trois langues par un

groupe de travail de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, en collaboration avec les différents acteurs concernés dont pharma.be.

Le cadre légal a également fait l'objet de clarifications supplémentaires. Ainsi, il a été repris dans la loi que le matériel corporel humain recueilli dans une étude clinique n'est soumis à aucune exigence supplémentaire tant qu'il est utilisé aux fins de cette étude. Un éclaircissement important pour le pays de recherche qu'est la Belgique !

Enfin, une période transitoire a été convenue : les dispositions de l'AR s'appliqueront à partir du 1er novembre 2018, mais la période de transition est prolongée de 6 mois (donc jusqu'au 1er mai 2019) pour les biobanques existantes.

### **Un objectif clair**

En résumé nous pouvons donc affirmer que, ces derniers mois, le cadre légal pour l'utilisation de matériel corporel humain a été modifié dans un sens très positif. Mais nous ne sommes pas au bout du chemin. L'harmonisation des documents utilisés pour le transfert de matériel corporel humain n'est pas encore au point, et les modifications à la législation doivent faire l'objet d'une évaluation détaillée, afin d'être sûr que l'objectif a été atteint. La ministre De Block déclarait récemment encore que des modifications supplémentaires de la loi sont à l'étude, afin de trouver le juste équilibre entre la protection du donneur et les besoins des chercheurs.

L'objectif final devrait être de permettre un accès flexible et garanti à un matériel corporel humain obtenu de façon correcte, ayant fait l'objet d'un traitement éthique et de qualité, et pouvant servir de base pour la recherche et le développement de nouveaux médicaments de pointe.