



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9177

Proposition de loi modifiant 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, en ce qui concerne la fabrication de médicaments de thérapie innovantes allogéniques

The SHC does not support the proposed amendment to the Act of 19 December 2008, which provides for the extension of the competencies of the production establishments to allogeneic applications.

Octobre 2014

1. INTRODUCTION

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu de Madame la Ministre Onkelinx une demande d'avis relative à une proposition de loi modifiant la loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain (MCH) destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. Cette proposition de loi a été déposée au Sénat par M. André du Bus de Warnaffe et concerne l'élargissement des compétences des établissements de production à la fabrication de médicaments de thérapie innovante allogéniques (ATMP).

Mme la Ministre interroge plus précisément le CSS sur les risques potentiels liés à la proposition d'élargissement des compétences des établissements de production aux produits à usage allogénique. Il est demandé au CSS d'y répondre dans un délai de 6 mois.

Afin de répondre à cette question un groupe de travail ad hoc a été constitué. Ce groupe était composé d'experts du banking de MCH, de chirurgiens, d'éthiciens, de médecins transplantateurs d'organes ainsi que d'un expert international.

2. AVIS

Il existe actuellement en Belgique 3 types d'établissements de MCH destiné à une application thérapeutique chez l'être humain. Outre les banques de MCH sans but lucratif (BMCH) exploitées par un hôpital agréé et qui peuvent réaliser toutes les catégories d'opérations en matière de MCH, il existe également des structures intermédiaires qui, dans le cadre d'un accord de coopération avec une BMCH, peuvent assurer le traitement et le stockage de MCH. Enfin, les établissements de production peuvent eux aussi réaliser toutes les opérations mais uniquement en vue d'une fabrication industrielle de produits de thérapie innovante à usage autologue. Les structures intermédiaires et les établissements de production sont en règle générale des entreprises commerciales.

Une récente proposition de loi vise à élargir les compétences des établissements de production aux applications allogéniques. Le CSS émet un avis défavorable à l'élargissement des compétences des établissements de production, et ce pour les raisons développées ci-dessous.

A la question de la Ministre quant aux risques potentiels liés à cette proposition de loi, le CSS conclut en tout cas que de tels risques sont bien réels.

- Un risque réel existe en matière de sécurité du MCH en raison de l'accès plus limité aux données médicales pour le gestionnaire et de la moindre fiabilité des données de l'anamnèse en cas de don éventuellement rémunéré;
- Il existe en outre un risque de surcoût et de prix excessif, non seulement en raison de la marge bénéficiaire de l'entreprise commerciale mais également de par les indemnités éventuellement plus élevées pour le don et le prélèvement ainsi que l'offre et la demande sur le marché international.
- Enfin, il existe un risque en matière de disponibilité du MCH. Une transparence insuffisante concernant l'utilisation du MCH par l'industrie peut nuire à la confiance du grand public et le rendre moins disposé au don. Sans accord clair et accepté par tous en ce qui concerne l'attribution, le risque de voir le MCH allogénique utilisé pour une application non acceptée par le donneur est bien présent avec pour conséquence un risque de manque d'organes ou de MCH pour d'autres applications.

Le CSS reconnaît l'importance de poursuivre le développement et la production d'ATMP ainsi que les implications socio-économiques y afférentes. Par conséquent, il est primordial que l'industrie qui s'en charge puisse disposer de MCH comme matériel de départ.

Le CSS estime toutefois que la réglementation en vigueur prévoyant l'interaction entre les BMCH et les structures intermédiaires permet de maintenir un équilibre optimal entre l'accès suffisant au MCH, la traçabilité, la sécurité et le respect du don et ce à un prix de revient acceptable.

En raison des risques potentiels mentionnés plus haut et de la disponibilité d'une alternative valable (coopération entre la BMCH et la structure intermédiaire) afin de pourvoir les partenaires industriels en MCH, le CSS conclut qu'il est préférable de ne pas élargir les activités des établissements de production aux applications allogéniques.

Le CSS propose cependant une optimisation accrue de la transparence du don et des activités d'allocation.

Pour ce faire, le CSS recommande que les BMCH d'une part et les structures intermédiaires et les établissements de production d'autre part entament un dialogue afin que les deux parties se forment une meilleure connaissance des besoins et possibilités de chacun.

En outre, le CSS recommande d'envisager une procédure de recours transparente et impartiale en cas de divergence concernant l'attribution du MCH.

Mots clés

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichwörter
Tissue establishments	Tissue banks	Weefselbanken	Banques de tissus	Gewebebanken
Act of 19/12/2008		Wet van 19/12/2008	Loi 19/12/2008	Gesetz vom 19/12/2008
Advanced therapy medicinal product		Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie	Médicaments de thérapie avancée	Arzneimittel für neuartige Therapien
Allogeneic	Homologous transplantation	Allogeen	Allogénique	Allogen
Regulations		Reglementering	Règlement	Vorschriften
Public health	Public health	Volksgesondheid	Santé publique	Volksgesundheit

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et produits de santé
AR	Arrêté royal
ATMP	<i>Advanced therapy medicinal products</i>
BMCH	Banque de matériel corporel humain
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MCH	Matériel corporel humain
SaBTO	<i>Safety of blood, tissues and organs.</i>

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Le groupe de travail permanent « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » est en grande majorité composé d'experts qui, en tant que gestionnaire ou responsable de la qualité, sont concernés par une BMCH et présentent donc des intérêts dans le cadre de la présente proposition de loi. C'est la raison pour laquelle il a été décidé d'opter pour la création d'un groupe de travail ad hoc constitué non seulement d'experts en banking de MCH mais également de chirurgiens, éthiciens, médecins transplantateurs d'organes ainsi que d'un expert étranger.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de la proposition d'avis par le groupe de travail ad hoc, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Réglementation actuelle

La proposition de loi au sujet de laquelle la Ministre demande l'avis du CSS concerne une proposition de modification de la réglementation existante concernant l'obtention et l'utilisation de MCH en vue d'une application médicale humaine et en particulier au sujet de la production d'ATMP.

Le premier paragraphe explicite la réglementation actuelle. Les points suivants sont notamment approfondis :

- 3.2.1. Application autologue versus allogénique
- 3.2.2. Les différents types d'opérations pouvant être réalisés en matière de MCH.
- 3.2.3. Les différents types d'établissements de MCH et les opérations respectives qu'ils peuvent actuellement réaliser.
- 3.2.4. ATMP.

La réglementation actuelle est par ailleurs illustrée au moyen d'un schéma reprenant la situation présente au point 3.2.45.

3.2.1. Application autologue versus allogénique

Le MCH de donneurs décédés est, par définition, utilisé pour une application allogénique. Le MCH de donneurs vivants par contre peut être utilisé pour une application tant autologue qu'allogénique.

En cas de don allogénique, le MCH qui a été prélevé chez une personne déterminée peut être implanté chez une autre personne.

En cas d'application autologue, le MCH qui a été prélevé chez une personne déterminée est implanté chez la même personne. Il s'agit donc d'une application chez la personne elle-même.

Ce n'est qu'en cas d'application allogénique du MCH qu'il est question de don et d'autorisation du don. Chez les donneurs vivants, une autorisation explicite et écrite (*informed consent*) est nécessaire. Chez les donneurs décédés, il est possible de se référer à la réglementation sur l'opting out qui est d'application en Belgique. Celle-ci stipule que tout Belge est donneur à moins qu'il n'ait consigné son opposition de son vivant.

En cas d'application autologue du MCH, il n'est pas question de don. Il s'agit en effet dans ce cas d'un patient qui se déclare prêt à subir un traitement au cours duquel son propre matériel corporel lui est réimplanté après avoir été conservé durant quelques temps ou après avoir été transformé en médicament innovant.

De plus amples informations figurent à l'annexe 1.

3.2.2. Différents types d'opérations pouvant être réalisés en matière de MCH

Selon la loi du 19 décembre 2008, une opération est définie comme étant toute activité d'obtention, de contrôle, de traitement, de conservation, de stockage ou de distribution, y compris l'importation et l'exportation de MCH.

La législation donne une définition de la plupart des opérations. Ci-dessous est reprise une énumération de différentes opérations avec, pour autant qu'elle soit disponible, également la définition telle que mentionnée dans la législation.

- don : « le fait de donner du MCH destiné à des applications humaines ou à des fins scientifiques »;
- prélèvement : « l'acte par lequel le MCH est extrait du corps humain »;
- obtention : « le processus permettant la mise à disposition du MCH suite au prélèvement »
- Contrôle/test: ces termes sont mentionnés dans la définition des opérations mais ne sont pas définis séparément ;
- traitement : « toute opération effectuée lors de la préparation, de la manipulation, de la conservation et du conditionnement de MCH »;

- conservation : « le fait d'utiliser des agents chimiques ou biologiques, de modifier le milieu ambiant ou d'utiliser d'autres procédés pendant la phase de traitement, afin de préserver la qualité ou d'empêcher ou de retarder la détérioration biologique ou physique du MCH »;
- stockage : « le maintien du MCH sous conditions contrôlées et appropriées jusqu'à sa distribution »;
- libérer: « la décision prise par le gestionnaire du MCH selon laquelle ce MCH peut faire l'objet d'une application humaine ou non »;
- attribution: la loi ne donne aucune définition explicite de ce terme mais, dans le cadre de la BMCH, il est mentionné que cette structure est seule compétente pour décider de l'attribution de MCH pour autant que l'utilisation du MCH soit effectuée dans un but diagnostique, préventif ou thérapeutique précis et scientifiquement fondé ou dans un but de recherche scientifique pertinent dont la finalité a été précisée et pour lequel un avis positif a été émis par un comité d'éthique tel que visé dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. On pourrait donc dire que par "attribution" il faut comprendre la détermination de la destination du MCH. Des mentions indirectes figurent par ailleurs dans la réglementation, p. ex. lorsqu'il est question de l'utilisation secondaire ou du fait que les objectifs de tout établissement de MCH doivent faire l'objet d'un avis favorable du comité d'éthique ou encore du fait que le MCH destiné à la préparation d'ATMP peut, après prélèvement, être transféré à une structure intermédiaire agréée pour autant que cette dernière ait conclu un accord de coopération avec une banque de MCH. Il est indiqué ici indirectement que le comité d'éthique, par l'avis qu'il rend, exerce un contrôle sur l'attribution.
- distribution : « tout transport et fourniture de MCH en vue d'une utilisation particulière ».

3.2.3. Différents types d'établissements et les opérations respectives qui peuvent actuellement y être effectuées.

La réglementation actuelle prévoit 3 types différents d'établissements de MCH pour application chez l'homme, à savoir :

- les banques de MCH (BMCH) ;
- les structures intermédiaires ;
- les établissements de production.

Il existe par ailleurs des établissements de MCH pour la recherche scientifique (biobanques). Etant donné qu'ils ne sont pas détaillés dans la présente réglementation, il n'en sera plus question.

Ces différents types d'établissements de même que les opérations pouvant être réalisées par chacun de ces établissements sont mentionnés explicitement dans la loi du 19 décembre 2008.

- Banque de matériel corporel humain (BMCH) : « la structure organisée qui réalise les différentes catégories d'opérations (c'est-à-dire toutes activités d'obtention, de contrôle, de traitement, de conservation, de stockage ou de distribution, y compris l'importation et l'exportation, du MCH). Cette structure est la seule compétente pour décider de l'attribution du MCH à condition que l'usage du MCH aille de pair avec un but préventif, diagnostique ou thérapeutique précis et scientifiquement fondé, ou un but de recherche scientifique pertinent, dont la finalité a été précisée et pour lequel un avis positif a été

émis par un comité d'éthique tel que visé dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ».

- Structure intermédiaire de matériel corporel humain : « la structure organisée qui peut effectuer le traitement, la conservation, le stockage et la distribution de MCH, en collaboration avec une BMCH, tel que visé dans la loi du 19 décembre 2008 ». Cette structure ne peut donc pas effectuer le prélèvement, l'importation/exportation, ni l'allocation ». La loi stipule explicitement que la BMCH qui a conclu un accord de coopération avec une structure intermédiaire est responsable du don, du prélèvement, de l'obtention et du contrôle du MCH.
- Etablissement de production : « la structure organisée qui effectue les opérations pour autant que ces opérations se fassent exclusivement en vue d'une fabrication industrielle de produits relatifs à la thérapie cellulaire somatique, à la thérapie génique et à l'ingénierie tissulaire, et ce en vue d'un usage thérapeutique et prédéterminé qui est exclusivement autologue ». La version initiale de la loi du 19 décembre 2008 a exclu le contrôle (exemple : la sérologie virale) des opérations pouvant être réalisées par un établissement de production. Entre-temps, le contrôle a été ajouté à ces opérations.

La loi prévoit que les BMCH et les personnes responsables du prélèvement peuvent recevoir une indemnité pour les frais engendrés par le prélèvement et les opérations réalisées par la BMCH mais que ces opérations doivent s'effectuer sans but lucratif. La loi précise par ailleurs que les BMCH sont exploitées par une personne morale sans objectif lucratif.

Les structures intermédiaires et les établissements de production par contre peuvent réaliser des bénéfiques. Dès lors, il s'agit en règle générale d'entreprises commerciales.

3.2.4. ATMP

Outre la réglementation du 19 décembre 2008 mentionnée ci-dessus sur les établissements de MCH basée sur la directive européenne relative aux cellules et tissus d'origine humaine, il existe en Europe un règlement européen distinct pour les produits nécessitant un processus de production plus complexe (par exemple l'expansion cellulaire) et utilisant un processus industriel. Il s'agit de la réglementation dite *Advanced Therapy Medicinal Product* (ATMP) ((EC) n° 1394/2007) du 13 novembre 2007 qui, à son tour est une modification de la directive CE/2001/83 sur les médicaments. La thérapie cellulaire somatique, la thérapie génique et la manipulation tissulaire (*tissue engineering*) relèvent de cette réglementation sur les ATMP.

Lorsqu'un ATMP contient des cellules ou tissus humains, la directive européenne et la législation belge sur le MCH ne sont d'application que pour le don, l'obtention et le contrôle.

Les autres aspects sont prévus dans le règlement 1394/2007 concernant les ATMP. Ceci implique que l'établissement qui produit les ATMP dispose, pour les aspects relatifs à la production, d'un tout autre type d'agrément (comme établissement produisant des médicaments et non comme BMCH), une autre forme d'inspection (conformément aux exigences GMP et non selon les critères de qualité de la loi sur le MCH) et d'un enregistrement spécifique du produit (autorisation de mise sur le marché).

Les ATMP sont considérés, il est vrai, comme des médicaments mais constituent néanmoins un sous-groupe particulier, surtout lorsqu'il s'agit d'ATMP pour une application allogénique, étant donné que le matériel de départ provient d'un don (implications éthiques), le matériel n'est disponible qu'en petite quantité (contrairement au matériel de départ utilisé pour la production de médicaments classiques), le matériel est de qualité variable (liée au donneur) et les informations concernant le donneur sont primordiales pour garantir la sécurité et la qualité des ATMP finaux.

Les établissements produisant des médicaments le font en règle générale à l'échelle industrielle et dans un but lucratif. Dans ces conditions, on peut s'attendre à ce que les établissements produisant des ATMP soient également des sociétés pharmaceutiques actives dans le secteur lucratif. En pratique, cela ne semble pas être le cas des ATMP. Par contre, la plupart des ATMP semblent plutôt être produits à plus petite échelle, généralement dans les académies et des établissements sans but lucratif. La réglementation sur les ATMP a prévu dans ce contexte la possibilité que les états membres accordent un agrément pour les ATMP qui ne soit pas une autorisation de mise sur le marché, pour autant qu'ils ne soient pas produits en routine et que le produit soit utilisé pour un patient individuel dans un hôpital et sous la responsabilité d'un médecin. Ladite exemption hospitalière impose l'application d'exigences nationales en matière de qualité, traçabilité et pharmacovigilance équivalentes à celles exigées pour les médicaments autorisés.

Les ATMP sont souvent considérés comme un pôle de croissance au sein de l'industrie pharmaceutique. Bien qu'un important potentiel existe effectivement et que de nombreuses nouvelles applications seront sans doute développées à l'avenir, on constate que les attentes élevées n'ont pas été rencontrées. Le récent rapport de la commission du parlement européen et du Conseil concernant les ATMP du 28 mars 2014 mentionne qu'en date du 30 juin 2013, seuls 4 ATMP, dont seulement deux du groupe des produits d'ingénierie tissulaire et thérapie cellulaire somatique, avaient reçu une autorisation de mise sur le marché.

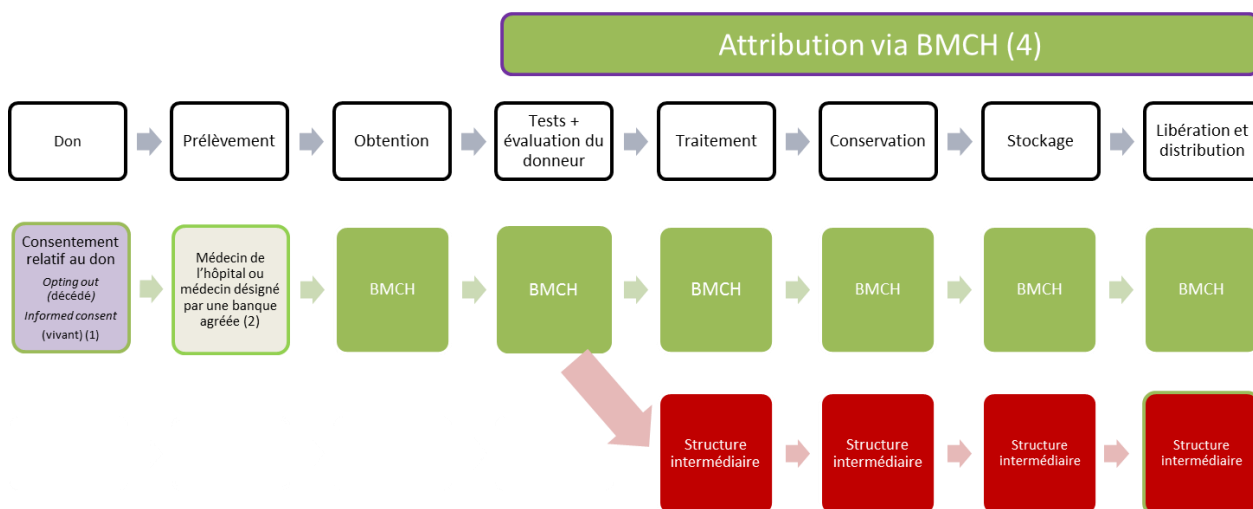
3.2.5. Présentation schématique de la situation actuelle

Les présentations schématiques reprises ci-dessous donnent un aperçu graphique de l'établissement responsable de chacune des opérations.

La première figure montre les opérations pouvant être réalisées par une BMCH en vue d'une application autologue mais surtout allogénique. Le public (le patient) est ici représenté en mauve, l'hôpital en gris, le comité d'éthique en rose, la BMCH en vert et la structure intermédiaire en rouge. Si une opération déterminée est 'contrôlée' ou supervisée par la BMCH, celle-ci est présentée avec un bord vert (p. ex. l'*informed consent* est contrôlé par la BMCH ou le médecin préleveur est désigné par la BMCH).

La 2^e figure reflète l'activité d'un établissement de production. L'établissement de production est indiqué en bleu. Il s'agit de la fabrication industrielle d'ATMP en vue d'une utilisation thérapeutique fixée au préalable et à visée uniquement autologue. Par conséquent, il ne peut être ici question ni de don ni d'attribution ou de détermination de la destination. La destination est par définition en tout cas établie.

Figure 1. Présentation de la situation actuelle des opérations et des établissements impliqués dans celles-ci pour le MCH (pour application **autologue et allogénique**).



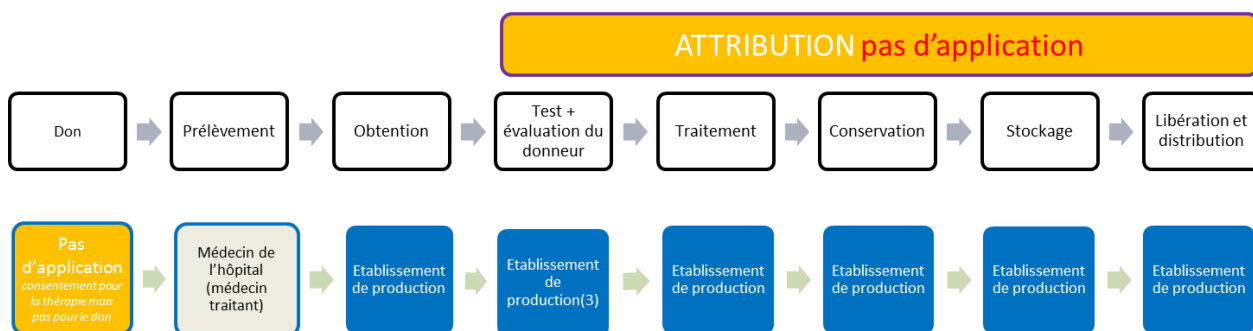
(1) Art 8, 8°, §2, 4° alinéa

(2) Art 13, 1° et 2°

(3) Entre-temps le contrôle est également une opération pouvant être réalisées par les établissements de production

(4) Art 2, 24 (Loi 19 décembre 2008).

Figure 2. Présentation de la situation actuelle des opérations des établissements de production (uniquement pour le MCH à usage **autologue**).



3.3 Proposition d'adaptation de la réglementation

3.3.1. Le projet proprement dit

Le projet de loi de du Bus de Warnaffe, pour lequel la Ministre demande l'avis du CSS, a pour but de permettre aux établissements de production de fabriquer non seulement des ATMP pour application autologue (comme c'est déjà le cas actuellement) mais également des ATMP pour application allogénique. Les établissements de production pourraient alors s'approvisionner directement en cellules et tissus sans l'intervention d'une BMCH située dans un hôpital.

Les standards de qualité pour le MCH et les normes de qualité et de sécurité applicables aux opérations de don, de prélèvement, de contrôle et d'obtention de ce matériel devraient aussi, il est vrai, être respectés. Il ne pourrait en outre pas être dérogé aux principes fondamentaux de la loi du 19 décembre 2008 en ce qui concerne l'anonymat et la protection du donneur ni à la législation sur les médicaments.

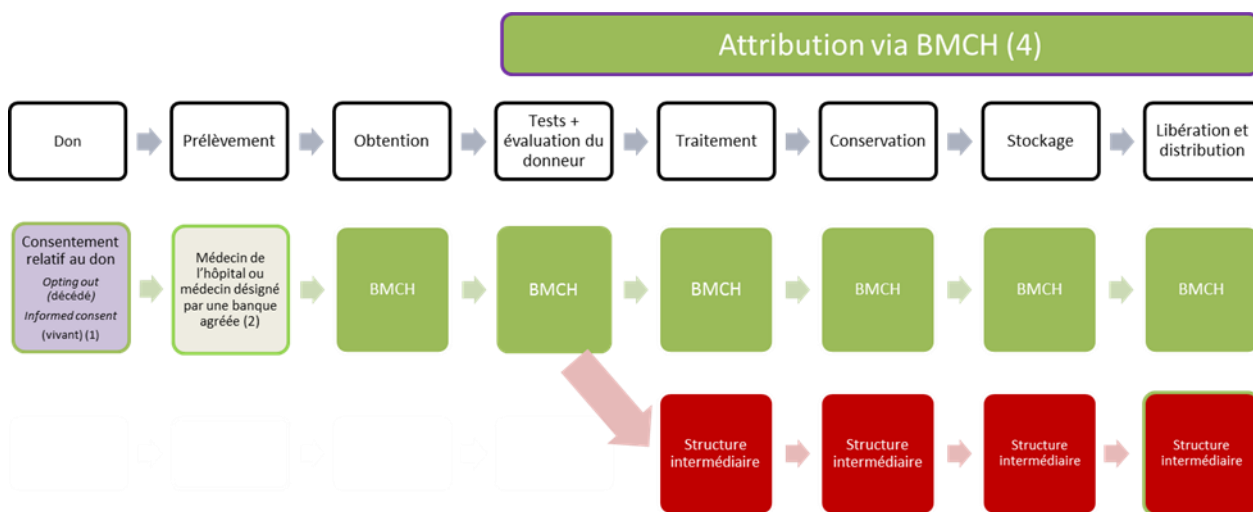
Le prélèvement de MCH pour la production d'ATMP devrait s'effectuer sous la responsabilité d'un médecin et dans un hôpital agréé ou dans un hôpital exploité par le ministère de la Défense nationale.

En ce qui concerne les arrêtés royaux (AR) du 28 septembre 2009 fixant les conditions générales auxquelles les BMCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent satisfaire pour être agréés (AR Agrément, 2009) et fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de MCH auxquelles les BMCH, les structures intermédiaires pour le MCH et les établissements de production doivent répondre (AR qualité, 2009), des modifications sont également apportées, notamment dans le cadre de l'anonymat du donneur et du receveur. Un certain nombre d'articles notamment, qui jusque-là n'étaient d'application qu'aux BMCH, sont élargis dans la proposition aux établissements de production pour application allogénique.

3.3.2. Représentation schématique de la situation si le projet de loi devait être adopté

Si le projet de loi devait être adopté, le fonctionnement actuel des BMCH et des structures intermédiaires serait maintenu. En outre, les établissements de production auraient également la possibilité de faire prélever, d'obtenir et de contrôler un matériel à usage allogénique. Etant donné qu'il s'agit d'une application allogénique, les aspects du don et de l'attribution (détermination de la destination) deviennent pertinents pour les établissements de production dans le 2^e schéma.

Figure 3. Représentation des opérations et des établissements impliqués dans celles-ci pour le MCH (pour application autologue et allogénique).



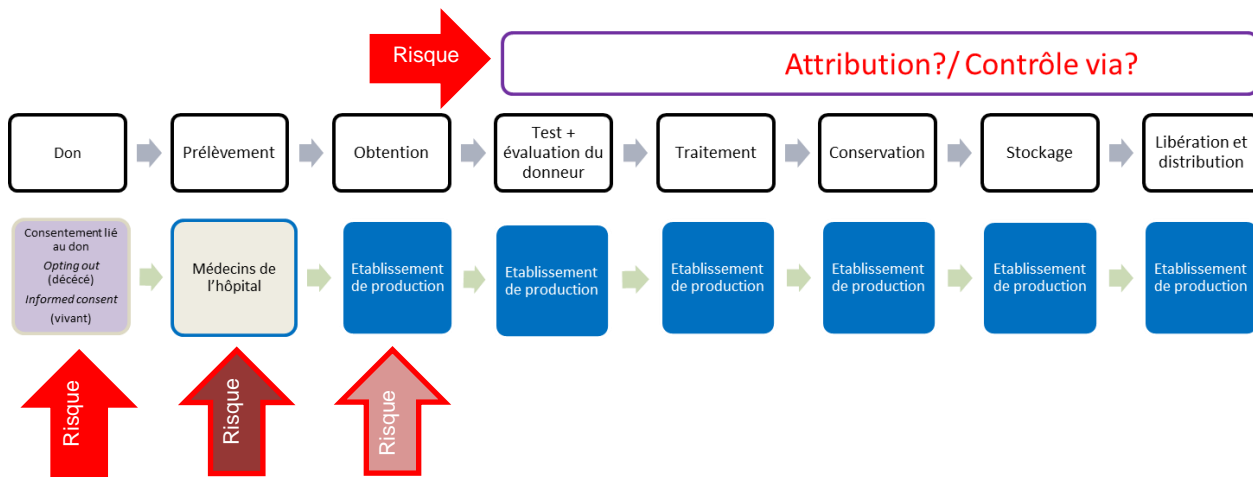
(1) Art 8, 8°, §2, 4° alinéa

(2) Art 13, 1° et 2°

(3) Entre-temps le contrôle est également une opération pouvant être réalisées par les établissements de production

(4) Art 2, 24° (Loi du 19 décembre 2008).

Figure 4. Représentation des opérations des établissements de production (MCH pour application autologue et allogénique).



3.4 Risques liés à l'extension des compétences des établissements de production aux applications allogéniques

Dans le cadre de la proposition de loi introduite, la Ministre demande au CSS quels sont les risques potentiels si l'on devait élargir les activités des établissements de production aux applications allogéniques. Le CSS estime que ceci peut engendrer des risques à différents niveaux. Le CSS distingue les risques directs en matière de santé publique en raison d'une moindre garantie offerte en matière de sécurité du MCH des risques indirects dus à une augmentation du coût et une diminution de la disponibilité. Chacun de ces risques est décrit de manière plus détaillée ci-dessous.

Les risques sont présentés de manière concise dans le schéma ci-dessus.

3.4.1. Risque en matière de sécurité du MCH

Une évaluation approfondie du donneur est essentielle pour pouvoir se forger une opinion fondée au sujet du donneur et décider de la libération ou non pour un usage clinique. Cette évaluation comporte différents aspects (anamnèse (sur la base d'un questionnaire médical dans le cas d'un donneur vivant, informations du médecin traitant, dossier médical), examen clinique du donneur, interprétation des résultats sanguins, ...). Un récent rapport de l'*Advisory Committee on the safety of blood, tissues and organs* (SaBTO) confirme que les informations du donneur et à son sujet sont essentielles afin de garantir la qualité du matériel de départ des ATMP.

Dans ce contexte, il est essentiel d'avoir accès au dossier médical complet du donneur potentiel. La BMCH qui assure par définition selon la législation actuelle l'obtention et le contrôle du MCH à usage allogénique (même s'il existe une collaboration avec une structure intermédiaire pour la production d'un produit plus sophistiqué de MCH) fait partie d'un hôpital. De ce fait, le médecin préleveur mais aussi le gestionnaire de la banque ont généralement un accès plus aisé aux dossiers des donneurs, du moins ceux de leur propre hôpital. Cet accès est plus difficile pour un gestionnaire dans un établissement de production qui ne fait pas partie d'un hôpital, tant sur le plan de l'accès physique que sur celui de la confidentialité.

Dans la loi relative au don d'organes, il est stipulé qu'il n'est pas indiqué que le donneur soit évalué par quelqu'un ayant un intérêt dans l'approbation du donneur. Ainsi, le chirurgien transplantateur ne pourra pas faire partie de l'équipe qui décide de la mort cérébrale d'un donneur potentiel (AR Art 9, 2012¹).

Il semble également plus difficile d'évaluer de manière objective les dossiers de donneurs et de libérer ou non les donneurs dans un contexte lucratif. L'approbation ou non a, dans ce cas, des implications financières plus directes pour la personne devant réaliser l'évaluation que dans un contexte non lucratif .

¹ 10 novembre 2012 AR modifiant l'arrêté royal du 23 juin fixant les normes auxquelles un centre de transplantation doit répondre pour être agréé comme service médical au sens de l'article 44 de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987. **Art 9.** L'article 7 du même arrêté est remplacé comme suit : « Le médecin chef de service est désigné par le gestionnaire hospitalier. Le médecin chef de service veille à ce que le prélèvement et la transplantation d'organes soient strictement distincts ».

La réglementation sur les ATMP stipule que les opérations réalisées à partir du début de la production des ATMP doivent satisfaire à la réglementation sur les médicaments tandis que les étapes précédentes doivent répondre aux exigences de la réglementation sur le MCH. Sur cette base, l'inspection des différents aspects s'effectue donc par différentes instances d'inspection. Afin de pouvoir donner des garanties suffisantes en ce qui concerne les premières étapes du processus, la firme qui fabrique des ATMP allogéniques ne devrait pas seulement être inspectée par l'inspection des médicaments mais également par les inspecteurs en charge du MCH (AR, 1987² ; KB art 3,4,5,et annexe IV, 2009b³ ; Loi, 2008⁴) en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle tout comme les BMCH qui fabriquent des ATMP sont inspectées à la fois par les inspecteurs pour le MCH et par les inspecteurs de l'inspection des médicaments.

La nouvelle proposition de loi prévoit que le médecin qui assure le prélèvement pour le compte d'un établissement d'ATMP allogéniques pourrait également prévoir une indemnité pour le donneur. Bien qu'en théorie cela puisse être le cas également pour les BMCH, nous pouvons partir du principe que le montant qu'un établissement à but lucratif pourrait prévoir serait potentiellement plus élevé. Il ressort des données de la littérature, surtout dans le milieu du don de sang, que le risque d'obtenir des informations moins fiables au sujet du donneur est plus élevé si les donneurs sont rétribués. L'article de Sun concernant le don de sang de cordon confirme également cet état de fait (Sun et al., 2010).

3.4.2. Risque en matière de traçabilité du MCH

La traçabilité du MCH constitue un des aspects essentiels de la réglementation sur ce MCH. Le médecin directeur est responsable de tout ce qui se déroule dans son hôpital en matière de MCH. En pratique, le médecin directeur exécutera cette tâche en concertation avec ou après délégation au(x) gestionnaire(s) de la (des) banque(s) de MCH.

Si la fabrication d'ATMP pour application allogénique devait également être confiée aux établissements de production, le prélèvement devrait alors se faire par un médecin dans un hôpital mais qui ne serait pas nécessairement lié à une BMCH, ce qui peut susciter des problèmes pour obtenir un niveau suffisant de traçabilité.

La question se pose également de savoir qui, dans ce cas, assurerait le contrôle pour les autorités quant aux aspects prélèvement et obtention.

² 15 décembre 1987 AR portant exécution des articles 13 à 17 inclus de la loi sur les hôpitaux, coordonnée par l'arrêté royal du 7 août 1987. Rôle du médecin chef dans la réglementation des tissus.

³ 28 septembre 2009 AR fixant les modalités en matière de notification de réactions indésirables graves et d'incidents indésirables graves relatifs au matériel corporel humain : **Art 3,4,5 et annexe IV.**

⁴ Loi du 19 décembre 2008. Art 11.

3.4.3. Risque de surcoût et problèmes en ce qui concerne le prix abordable et l'accessibilité au traitement

Les soins de santé en Belgique ont toujours prôné l'accessibilité. Ceci vaut pour les soins médicaux classiques mais également pour les possibilités thérapeutiques innovantes.

La pratique nous a appris que la commercialisation de certaines applications augmentait fortement le prix de revient de certains produits. Ainsi, le prix de revient de même que le tarif de remboursement de ChondroCelect représentent pratiquement le décuple du tarif de remboursement des cultures de chondrocytes lorsqu'elles sont livrées par une BMCH.

Ces coûts plus élevés sont liés aux marges bénéficiaires mais également au fait que les frais de développement du produit sont pris en compte dans le prix de revient. Le caractère plus commercial des établissements de production aura des implications sur l'achat de MCH.

La législation permet de prévoir une indemnité pour les coûts liés au prélèvement. L'importance de cette indemnité n'est pas spécifiée. Ce manque de clarté peut entraîner une surenchère quant à cette indemnité. Cela entraîne non seulement une compétition par rapport aux autres destinations potentielles du MCH (p. ex. organes et tissus pour application clinique directe) mais également une augmentation du coût et donc également du prix de revient total de ces traitements.

Le caractère plus commercial des établissements de production fait en sorte également que ces derniers visent un marché le plus grand possible. Cela peut impliquer qu'ils mettront les ATMP plutôt à disposition de clients étrangers (qui paient mieux) au lieu de les conserver dans leur propre pays.

3.4.4. Risque en matière d'opinion publique sur le don et impact sur l'opposition dans le cadre de l'*opting out*

En Belgique, la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes règle également le consentement relatif au prélèvement du MCH après un décès. Dans ce cas, on se base par principe sur la solidarité présumée : « qui ne dit mot, consent ». En cas de décès les organes et les tissus peuvent être prélevés pour transplantation auprès de chaque Belge ou citoyen étranger qui a sa résidence en Belgique depuis 6 mois, à moins que celui-ci n'ait de son vivant, signé une opposition. Cette autorisation silencieuse englobe ce que l'on appelle couramment l'*opting out* ou « système sans objection ». La réglementation belge considère l'accord de principe. En outre, la loi offre la possibilité non seulement de faire acter une opposition personnelle mais aussi de donner une autorisation formelle.

Une bonne application de la législation de l'*opting out* exige que le citoyen soit informé de manière correcte et approfondie. De bonnes informations complètes au sujet de tous les aspects du don sont par conséquent nécessaires. Ainsi, il ne faut pas seulement parler du don d'organe mais également du don de cellules et tissus et mentionner explicitement la possibilité de transfert vers l'industrie. Dans son avis de 2012 sur les implications de la réglementation actuelle relative

au MCH, le Comité Consultatif de Bioéthique met l'accent sur le fait qu'il s'agit d'un droit du patient de savoir ce qu'il advient de son MCH (Comité de Bio-éthique, 2012).

Des informations insuffisantes au sujet des différents aspects peuvent avoir pour conséquence de compromettre l'*opting out* dans le cas du don de MCH d'un donneur décédé. Récemment, des voix se sont élevées dans certains milieux en faveur de l'*opting in* pour le don de MCH après le décès.

Les données de la littérature sont pourtant suffisantes pour dire qu'une législation *opting out* aboutit à un plus grand nombre de donneurs que dans le cas d'une législation *opting in*. Si nous voulons conserver un nombre maximal de donneurs d'organes et de tissus, il est important de conserver la législation *opting out* relative au don de MCH en cas de décès. Si on compare les chiffres du nombre de donneurs par le nombre d'habitants dans les différents pays, il semble que la Belgique fait partie des leaders, comme les autres pays qui pratiquent l'*opting out*.

La nécessité d'une information suffisante sur la destination finale du MCH n'est pas uniquement valable dans le contexte de l'*opting out*. Comme mentionné dans le récent rapport du Gezondheidsraad des Pays-Bas: "Naar een duurzame weefselketen" (GR, 2014), le donneur doit également être informé dans le cas de l'*opting in* de toutes les options potentielles et donc aussi de l'éventuelle application dans un contexte lucratif. Ce même rapport suggère en outre de faire refluer les bénéfices provenant des transactions commerciales (internationales) vers la chaîne des tissus afin d'améliorer la qualité générale et la sécurité et au bénéfice de la recherche et de l'innovation. Ce n'est que de cette manière, dit-on, que l'on empêchera de porter préjudice à la disponibilité des donneurs et à l'intérêt public.

Les établissements de MCH doivent être à même de garantir la confiance du public. Dans le cadre de la réglementation actuelle, les BMCH sont garantes d'une part de l'obtention du MCH, notamment les conditions du don et d'autre part de l'attribution du même MCH (à savoir la détermination de la destination finale de ce matériel). Les BMCH sont les seuls établissements à être reconnus pour ces opérations. Si la législation à ce sujet devait être modifiée et que les établissements de production pouvaient également décider du don et de l'attribution, il existe un risque de voir la confiance du public au sujet du MCH diminuer. La conséquence pourrait en être une augmentation du nombre de citoyens ayant signé une opposition et une diminution du nombre de donneurs. Ceci aurait dès lors un impact sur la disponibilité des organes et du MCH tant dans les centres de transplantation et les BMCH que dans l'industrie et enfin une influence sur la santé du patient.

3.4.5. Risque en matière d'attribution et disponibilité des organes et du MCH pour certaines applications

La disponibilité des organes et du MCH pour certains types d'application n'est cependant pas uniquement déterminée par le nombre de donneurs. Il est également important que l'organe ou le MCH soit attribué pour une application déterminée ou la destination finale.

La loi de 2008 prévoit que la BMCH est la seule compétente pour décider de l'attribution du MCH à condition que l'application s'effectue dans un but préventif, diagnostique ou thérapeutique

précis et scientifiquement fondé ou dans un but de recherche scientifique pertinent dont la finalité a été précisée et pour lequel un avis positif a été émis par un comité d'éthique.

Comme mentionné plus haut, il est possible qu'une compétition apparaisse (également en raison de différences en matière de compensation financière) entre les différentes destinations finales possibles du MCH.

Si tout le matériel est au départ réceptionné et évalué par une BMCH, la banque peut jouer un rôle central, comme prévu dans la loi, dans la détermination de la destination du MCH (pour application clinique, pour la recherche, pour le développement et/ou la production d'ATMP). Ce choix s'effectue en toute transparence sur la base d'accords établis avec les différents utilisateurs potentiels et le comité d'éthique.

Si un établissement de production devait avoir un accès direct au MCH et pouvait décider, sans les accords nécessaires avec un centre de transplantation et/ou une BMCH, de l'application finale du MCH, il se pourrait qu'un MCH déterminé soit systématiquement utilisé pour une application déterminée dans l'établissement de production et qu'à terme, cet organe ou ce MCH soit trop peu disponible pour d'autres applications.

En outre, les risques mentionnés plus haut en matière de surcoût et d'aspects financiers peuvent également influencer la disponibilité. Le surcoût des ATMP fera aussi en sorte que nous évoluerons vers une médecine à 2 vitesses dans le cadre de laquelle seuls les patients nantis pourront se permettre ce type de traitement. Il n'est en outre pas exclu que certains ATMP (disponibles en quantité limitée) ne soient même plus disponibles pour le citoyen belge fortuné parce que les ATMP seront mis à disposition du "plus offrant" à l'étranger. S'il n'existe pas de contrôle sur l'allocation, cela peut impliquer que certains ATMP ne seraient plus disponibles dans notre pays.

3.5 Comment limiter ces risques?

De ce qui est mentionné sous 3.3, nous pouvons conclure que le fonctionnement actuel des établissements de production (à savoir la fabrication d'ATMP mais uniquement pour une application autologue) comporte peu de risques car il n'est question ni de don ni d'attribution.

Il s'agit d'ailleurs d'un patient qui s'est déclaré disposé à subir un traitement utilisant son propre MCH pour fabriquer un médicament innovant pour une application sur lui-même.

Par contre, l'élargissement des activités des établissements de production à l'application allogénique peut comporter un nombre important de risques.

Afin de maintenir la plus objective possible l'évaluation des donneurs, de garantir de manière optimale la traçabilité de l'acte de don, de conserver le caractère non lucratif du don et du prélèvement et de veiller à ce que d'autres applications des organes et du MCH ne soient pas mises en danger, les étapes cruciales de don, prélèvement, évaluation du donneur et attribution devraient de préférence ne pas être réalisées par un établissement de production. C'est pour cette raison que le CSS donne un avis défavorable à l'élargissement des compétences des établissements de production à l'application allogénique.

Afin de garantir cependant au maximum l'accessibilité pour toutes les parties concernées, le CSS recommande en outre d'envisager une procédure de recours transparente et impartiale en cas de divergence concernant l'attribution du MCH. Une telle procédure est prévue en France par l'Agence de Biomédecine.

3.6 Le système existant de BMCH et structures intermédiaires est-il suffisant? En d'autres termes existe-t-il un problème en cas de non acceptation de la modification de la loi ?

Dans le texte introductif de la proposition de loi proprement dite, les auteurs de la proposition de loi avancent un certain nombre de raisons justifiant une modification de la réglementation actuelle. Ils affirment que la Belgique risque de perdre sa position prédominante dans l'industrie biopharmaceutique si la loi ne devait pas être modifiée. En d'autres termes, on peut dire que les auteurs de ce projet de loi y indiquent le risque qui pourrait exister si la loi n'était pas modifiée.

Le CSS reconnaît l'importance des ATMP et est partisan d'une poursuite de la recherche en matière d'ATMP ainsi que de leur fabrication. Il est essentiel que notre pays continue à jouer un rôle de leader dans le secteur pharmaceutique dans ce domaine également. Il faut le faire non seulement en raison des implications socio-économiques mais surtout pour les implications en santé publique.

La question qui se pose toutefois est de savoir si la proposition de modification de la loi est nécessaire pour atteindre cet objectif ou s'il peut l'être également dans le contexte actuel.

Ci-dessous figure une énumération des principales raisons avancées par les auteurs de la proposition de loi. Le groupe de travail *ad hoc* du CSS a examiné et comparé chacun de ces arguments avec les données chiffrées disponibles et les données de la littérature

3.6.1. La réglementation belge établit à tort une distinction entre les BMCH, les structures intermédiaires et les établissements de production.

Les auteurs de la proposition de loi font référence à la loi belge du 19 décembre 2008 qui établit une distinction entre les compétences en matière de fabrication de médicaments de thérapie innovante à usage autologue (par les établissements de production et les BMCH) d'une part et ceux de thérapie à usage allogénique (par les BMCH) d'autre part. Selon eux, ceci est en contradiction avec la directive européenne qui n'utilise qu'un seul concept, à savoir 'établissement de tissus' et dont la loi précitée constitue une transposition en droit belge.

Le CSS n'est pas d'accord avec cette remarque d'une part parce que la directive européenne prévoit deux types d'établissements, ceux pour lesquels le prélèvement est autorisé et ceux pour lesquels le prélèvement n'est pas autorisé et d'autre part parce que les états membres peuvent de manière individuelle intégrer dans leur propre législation des règles plus strictes ou plus détaillées (que celles reprises dans les directives européennes).

- Cette séparation en différents types d'établissements de MCH permet dès lors que certaines opérations, dans certaines situations spécifiques, soient réalisées dans un contexte hospitalier tandis que d'autres peuvent s'effectuer dans un contexte non hospitalier. C'est ainsi que le législateur a, à l'époque, estimé qu'une BMCH est exploitée par un hôpital (de même que toutes les opérations liées à cette banque) alors que les établissements de production et les structures intermédiaires ne sont pas concernées. De cette manière, l'acte de don de même que l'attribution du MCH qui n'est pas destiné à une application autologue, restent de manière stricte dans un contexte hospitalier. Pour rappel, il existe un contrôle par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et par le comité d'éthique sur ces aspects du don et de l'attribution et les responsabilités du médecin chef et du gestionnaire de MCH sont légalement décrites. Pour les activités qui se déroulent dans un contexte hospitalier strict s'applique en outre également un contrôle via la législation sur les hôpitaux⁵.
- En 2008, le législateur a opté pour ne confier à un établissement de production toutes les opérations depuis le prélèvement et l'obtention jusqu'à l'allocation qu'en cas d'application autologue tandis qu'en cas d'application allogénique, les premières étapes au moins (notamment le respect et les conditions du don) et les dernières étapes (l'attribution ou la détermination de la destination finale) devaient être réalisées par une BMCH dans un hôpital. Pour un traitement plus complexe, une BMCH peut collaborer avec une structure intermédiaire et attribuer le MCH à une structure intermédiaire. Cette solution différente pour l'application autologue et allogénique est due au fait qu'il ne peut pas vraiment être question de don et d'attribution dans le cas de l'application autologue et que les risques en matière de traçabilité et de sélection du donneur sont beaucoup plus faibles en cas d'application autologue par rapport à l'application allogénique. Le bien-fondé de l'usage final du MCH doit être validé par un comité d'éthique compétent tant avant le prélèvement que dans le cadre du processus de production.

3.6.2. Il y a (trop) peu de banques de MCH en Belgique.

Les auteurs du projet de loi soulignent que les BMCH sont peu nombreuses en Belgique. Cette situation est attribuée au fait que les banques doivent être exploitées par un hôpital.

Selon le CSS, le nombre de banques en Belgique n'est certainement pas moins élevé que dans d'autres pays européens.

- En Belgique, il existe 100 banques selon les chiffres de l'AFMPS au 10/02/14⁶.
- Le nombre de banques a sans doute quelque peu diminué au cours des dernières années, principalement toutefois en raison d'une diminution du nombre de banques de têtes

⁵ **Art 4.** 1er. Tout prélèvement de matériel corporel humain en vue d'une application humaine ou en vue de la recherche scientifique, ainsi que toute application humaine, doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin dans un hôpital agréé, tel que visé dans la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987, ou dans un hôpital exploité par le Ministère de la Défense nationale. Le Roi peut déterminer les cas dans lesquels un prélèvement ou une application humaine doivent être effectués par ou sous la responsabilité d'un médecin spécialiste déterminé.

⁶ http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/materiel_corporel_humain/
Liste des banques de matériel corporel humain agréées au 11/07/2014. (PDF, 40.46 Kb)

fémorales. Dans de très nombreux cas, l'activité de ces plus petites banques de têtes fémorales a été absorbée par des banques plus grandes et la disponibilité des tissus n'a par conséquent pas diminué, au contraire.

Le nombre d'établissements de tissus en Europe peut être retrouvé sur le site internet de EURO CET. Les données entre les différents pays sont difficilement comparables car tous les pays n'appliquent pas la même définition de la banque de MCH ni la même législation. Certains pays ne font pas de différences comme en Belgique avec les structures intermédiaires. Certains pays comptabilisent tous les hôpitaux qui réalisent le prélèvement comme des banques. Dans des pays où une définition similaire à celle utilisée actuellement en Belgique, le nombre de banques par 1.000.000 d'habitants est généralement moins élevé qu'en Belgique.

De plus, ce n'est pas seulement le nombre de banques qui est important mais bien la taille et la quantité présente de MCH dans la banque.

3.6.3. Les possibilités d'obtenir du MCH à partir des BMCH sont trop peu nombreuses.

Les auteurs du projet de loi soulignent que les structures intermédiaires qui fabriquent actuellement des ATMP à usage allogénique sont trop dépendantes des banques et n'ont pas suffisamment accès au MCH.

Les fabricants de médicaments de thérapie à usage autologue peuvent être agréés comme établissements de production et ont par conséquent directement accès au MCH après prélèvement par un médecin compétent. Les fabricants de médicaments de thérapie innovante à usage allogénique n'ont pas cette possibilité et sont, à cet égard, totalement dépendants des BMCH. Selon les auteurs de la proposition de loi, les banques ne sont pas encouragées à conclure des accords de coopération avec les entreprises qui fabriquent des médicaments de thérapie innovante.

Dans un monde idéal, l'attribution de MCH serait prise en charge par un établissement totalement indépendant, selon des règles d'attribution strictes et pré-établies.

Actuellement, nous ne disposons pas en Belgique d'un tel établissement totalement indépendant. Par contre, la réglementation actuelle prévoit que la BMCH assure l'attribution sur approbation d'un comité d'éthique et sous le contrôle de l'AFMPS (MCH). Ceci constitue pour le CSS une alternative utilisable étant donné également que la réglementation prévoit que les BMCH peuvent collaborer avec des structures intermédiaires pour la fabrication d'ATMP.

Sur la base des données disponibles, le CSS constate que les BMCH n'ont reçu de la part de l'industrie que peu voire aucune demande pour du MCH et les coopérations y afférentes. Dans quelques situations où cela s'est néanmoins produit, un accord de coopération a généralement pu être établi.

Le nombre peu important d'ATMP ayant reçu une autorisation de mise sur le marché n'est sans doute pas tellement lié à la manière dont le MCH est mis à disposition par la BMCH. Même dans les pays disposant d'une autre réglementation concernant les ATMP allogéniques, peu d'ATMP

voire aucun n'arrivent sur le marché avec une autorisation de vente (cf. seulement 4 produits dont ChondroCelect⁷). Même si l'on tient compte des produits dans le *pipeline* et de plus de 20 produits qui sont distribués actuellement à petite échelle par les hôpitaux belges, la liste reste limitée comme il ressort d'un rapport récent.

3.6.4. Les BMCH ne sont pas à même d'assurer elles-mêmes la production d'ATMP allogéniques.

Les auteurs de la proposition de loi suggèrent que les BMCH ne sont pas à même d'assurer la production d'ATMP allogéniques étant donné que la fabrication d'ATMP doit se dérouler conformément aux normes GMP. Le but de la BMCH ne correspond pas selon eux à ce type d'activité.

Le groupe de travail du CSS est d'accord pour dire qu'il existe pour l'instant beaucoup d'incertitude en matière de fabrication d'ATMP.

Actuellement, la majorité des ATMP est mise à disposition en Belgique par des institutions de recherche universitaire et des hôpitaux universitaires. Ceci vaut d'ailleurs également en Europe comme il ressort d'une publication de Pearce et al ainsi que d'un rapport récent de la commission UE concernant l'application de la réglementation sur les ATMP en Europe.

3.7 Conclusion et recommandations

En résumé, le CSS émet un avis défavorable à l'élargissement des compétences des établissements de production à l'application allogénique.

Le CSS est d'avis que

- l'élargissement des compétences des établissements de production aux ATMP pour application allogénique comporte des risques potentiels ;
- la réglementation existante pour l'instant qui veut que les BMCH, en tant qu'établissements sans but lucratif et en outre contrôlés par le comité d'éthique et l'AFMPS (MCH), se chargent des étapes du don et de l'attribution et coopèrent avec des structures intermédiaires maintient un bon équilibre entre un accès satisfaisant au MCH, une traçabilité suffisante, la sécurité et le contrôle du coût des dérivés de MCH..

Le CSS recommande cependant d'optimiser la réglementation existante

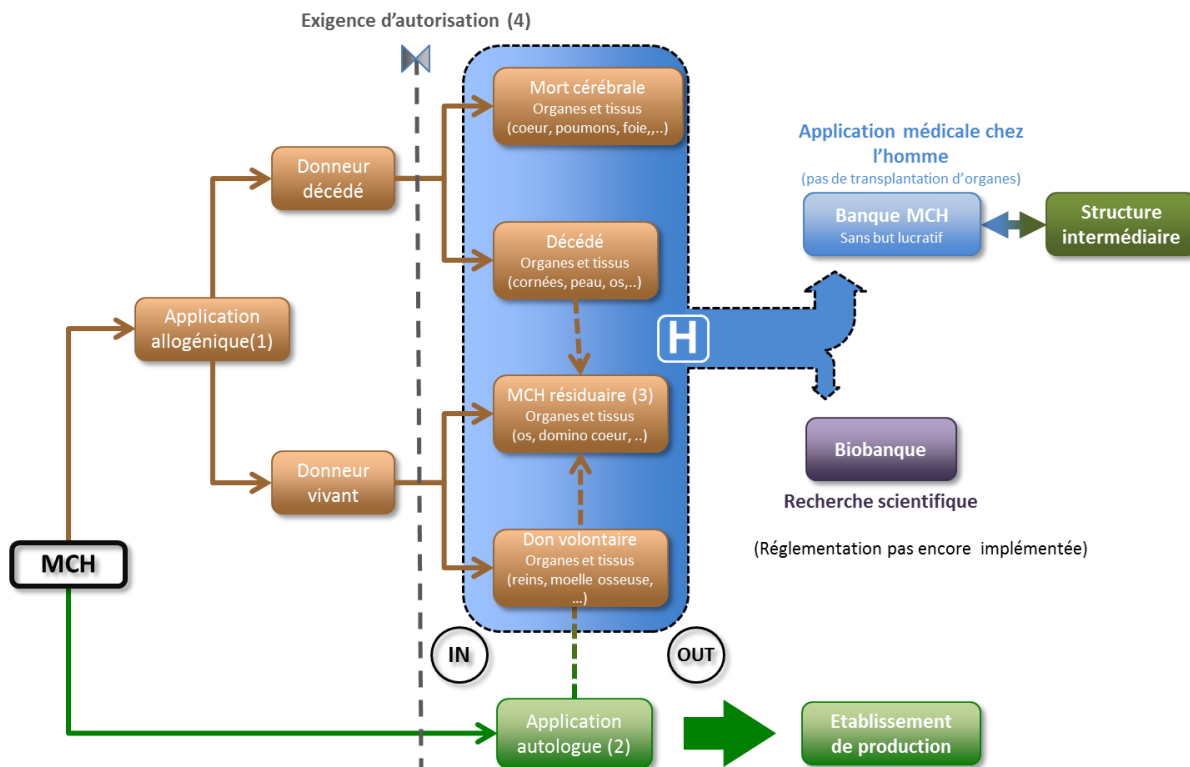
- par plus de dialogue entre les BMCH et les établissements à but lucratif afin de faciliter la coopération ;
- en prévoyant une procédure de recours transparente et impartiale en cas de divergence concernant l'attribution du MCH ;
- en soumettant le volet relatif aux coûts et au prix abordable à une évaluation approfondie. Dans ce cadre, une demande de projet pourrait être introduite auprès du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).

⁷ Only 1 *tissue engineered product* (ChondroCelect); 1 *somatic cell therapy medicinal product* (Provenge) and 1 *gene therapy medicinal product* (Glybera) and 1 *combined ATMP* (MACI) COM(2014).

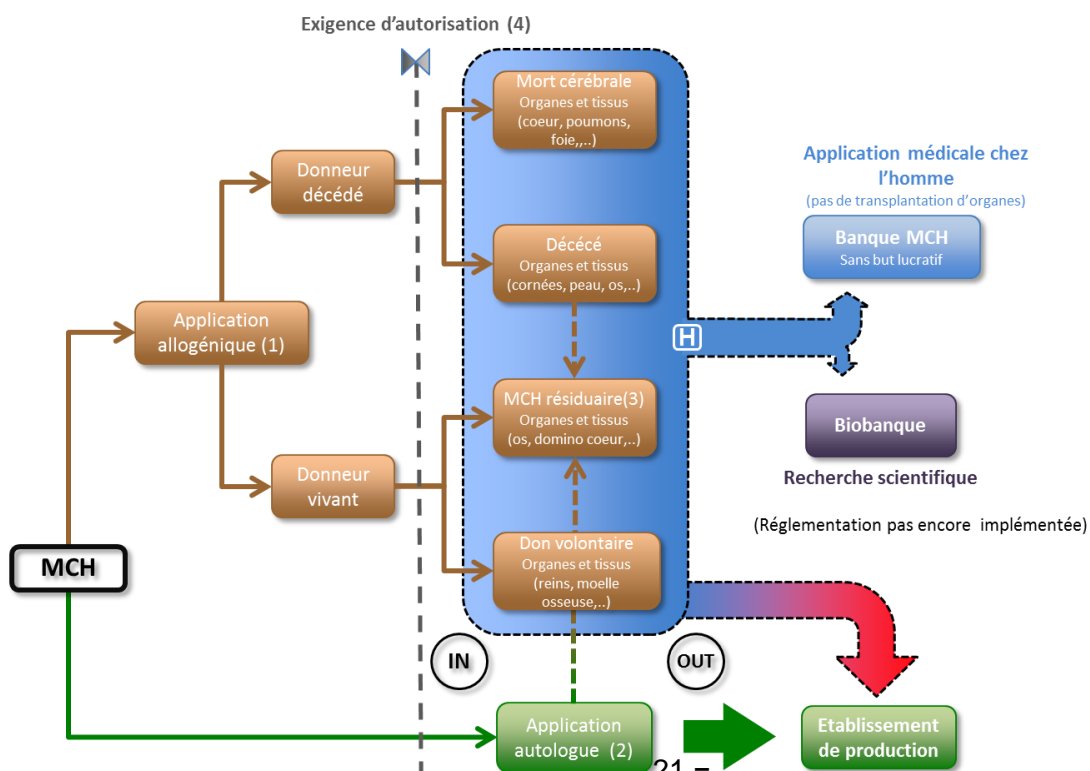
4. ANNEXE

Annexe 1. Clarification de l'application autologue vs. l'application allogénique et la destination en matière de don. En ce qui concerne les établissements de MCH, il est tenu compte de la réglementation existante à l'heure actuelle.

A) SITUATION ACTUELLE



B) PROPOSITION DE LOI



- (1) Concept du don. L'application est effectuée sur ou chez une personne différente de celle chez qui le MCH a été prélevé.
- (2) Pas de concept de don. Le prélèvement et l'utilisation se déroulent en deux étapes d'un processus thérapeutique unique. L'application est effectuée sur ou chez la même personne chez qui le MCH a été prélevé. Le patient fournit un consentement éclairé pour l'ensemble du processus thérapeutique. L'intervention d'une BMCH n'est pas considérée dans ce cas comme nécessaire car le MCH ne doit pas satisfaire à des critères aussi stricts étant donné qu'il s'agit d'une application autologue. Les problématiques de traçabilité, de sécurité, d'autorisation et d'allocation jouent un rôle moindre.
- (3) La partie du MCH prélevée dans un but de diagnostic ou de traitement pour le donneur et qui, après qu'une partie suffisante et pertinente ait été conservée en vue de poser, peaufiner ou compléter le diagnostic ou le traitement du donneur sur base de nouvelles données scientifiques, est superflue par rapport à ces objectifs et pourrait, par conséquent, être éliminée.
- (4) Exigences d'autorisation.
 - a) Usage primaire (MCH est utilisé dans le but pour lequel il a été rassemblé).
 - Donneur vivant : consentement écrit, éclairé, conscient et libre pour le prélèvement et l'utilisation.
 - Donneur décédé. Système du "Qui ne dit mot consent".
 - b) Usage secondaire (MCH est utilisé pour un autre but).
 - Avis positif préalable du comité d'éthique.
 - Le gestionnaire du MCH doit informer le donneur ou son représentant avant l'utilisation et doit obtenir un consentement éclairé écrit pour l'usage secondaire.
 - Exceptions à l'obtention de ce consentement. Si i) c'est impossible ou ii) il est inapproprié de demander l'autorisation. iii) Dans le cas d'un usage secondaire du matériel résiduaire pour la recherche scientifique, l'autorisation du donneur est supposée (présomption de consentement). Le donneur, ou son représentant, doit préalablement être informé par écrit que son MCH résiduaire peut être affecté à un usage secondaire et qu'il peut manifester son opposition à ce sujet.

5. REFERENCES

- AFMPS – Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. liste des agréments d'établissements de matériel corporel humain, 2014. Internet : http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Liste%20MCH%20140711_tcm291-28032.pdf
- Afssaps – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Banque de tissus d'origine humaine autorisées aux activités de préparation, conservation, distribution et cession autorisées aux activités d'importation/exportation; 2005.
- Barnes K. Human tissue worth more than diamonds DrugResearcher.com 2006. Internet: <http://www.asterand.com/asterand/investors/publishednews/2006/Asterand06072006.pdf>
- Brownsword R. Human dignity, biolaw, and the basis of moral community. J Int Bioethique 2010;21(4):21-40, 157.
- Chabannon C. La marchandisation des greffes de cellules et tissus. Le Monde, 25 septembre 2013.
- Collins S. Tissue banks: is the Federal Government's oversight adequate? Hearing before the Committee on Governmental Affairs, US Senate. Washington, DC: Diane Publishing Company; 2001.
- Comité bio-éthique. Avis relatif au consentement au prélèvement post mortem de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. Avis n° 54 du 10 décembre 2012.
- Coopman M. Orgaandonatie en het tekort aan donoren in vergelijkend perspectief. De situatie in België en Nederland. Jura falconis.2007-2008;44(3):383-419.
- Council of Europe. Recommendation Rec(2006)4 on Research on Biological Materials of Human Origin 2006. Internet: http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/Rec_2006_4.pdf.
- Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine 2007. Internet: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/164.htm>
- Council of Europe. Trafficking in organs, tissues and cells and trafficking in human beings for the purpose of the removal of organs. Joint Council of Europe/United Nation study 2009. Internet : http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/trafficking/docs/news/OrganTrafficking_study.pdf.
- du Bus de Warnaffe A. Rapport fait au nom du groupe de travail concernant les opportunités et défis des thérapies innovantes fait à la commission des affaires sociales. Document Senat n° 5-1917/1 et 2; 2013. Internet: <http://www.senate.be/www/webdriver?MltabObj=pdf&MlcolObj=pdf&MlnamObj=pdfid&MltypeObj=application/pdf&MlvalObj=83890320>
- Du Bus de Warnaffe A. Proposition de loi modifiant 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, en ce qui concerne la fabrication de médicaments de thérapie innovante allogéniques. Document Senat N° 5-2449/1; 2008. Internet: <http://www.senate.be/www/webdriver?MltabObj=pdf&MlcolObj=pdf&MlnamObj=pdfid&MltypeObj=application/pdf&MlvalObj=83890320>
- EC - European Commission. Report COM 2014 188 final from the European Commission to the European Parliament and the Council of 28 March 2014.
- EU - European Union. Commission Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2004; L 102:48-58.
- EU - European Union. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as

regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L 38:40-52.

- EU - European Union. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L 294:32-50.
- EU – European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 2007; L 324:121-37.
- EU – European Union. Report from the Commission to the European Parliament and the Council in accordance with article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal productus and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC)No 726/2004; 2014.
- GR – Gezondheidsraad. Naar een duurzame weefselketen; 2014.
- ICIJ - International Consortium of Investigative Journalists (2012) Skin and Bone: The Shadowy Trade in Human Body Parts. Internet: <http://www.icij.org/sites/icij/files/skinbone>
- Kirchhoffer DG, Dierickx K. Human dignity and human tissue: a meaningful ethical relationship? J Med Ethics 2011;37(9):552-6.
- Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. Cytotherapy 2014;16(3):289-97.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, Ectors N, Delloye C, Dufrane D, Baudoux E, et al. Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union. Cell Tissue Bank 2012;13(3):487-98.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, De Vos D, Draye JP, Rose T, Ceulemans C, et al. Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems. Cell Tissue Bank 2013;14(4):525-60.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, Zizi M, De Vos D, Rose T, Laire G, et al. Human cells and tissues: the need for a global ethical framework. Bull World Health Organ 2010;88(11):870-2.
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Umbilical cord blood banking: Scientific Advisory Committee Opinion Paper 2. RCOG, London, UK; 2006.
- Royaume de Belgique . - Loi sur le prélèvement et la transplantation d'organes du 13 juin 1986. MB du 14 février 1987, n°1987009088; p. 2129.
- Royaume de Belgique. Loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel. MB du 18/03/1993, n° 1993009167; p. 5801.
- Royaume de Belgique. Loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient. MB du 26 septembre 2002, n° 2002022737; p. 43719.
- Royaume de Belgique. 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. MB du 30 décembre 2008, nr 2008 – 4682, p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009, n° 2009-3602/18414, p. 69409.

- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les modalités en matière de notification de réactions indésirables graves et d'incidents indésirables graves relatifs au matériel corporel humain. MB du 23 octobre 2009. n° 2009018415, p. 69433.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 10 novembre 2012 modifiant l'arrêté royal du 23 juin fixant les normes auxquelles un centre de transplantation doit répondre pour être agréé comme service médical au sens de l'article 44 de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987. MB du 23 novembre 2012.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 15 décembre 1987 portant exécution des articles 13 à 17 inclus de la loi sur les hôpitaux, coordonnée par l'arrêté royal du 7 août 1987. MB du 23 novembre 2012, p. 19511.
- SaBTO - Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs. Report on Donation of starting material for cell-based advanced therapies; 2014.
- Sterckx S, Cockbain J. Genetics as Social Practice – Transdisciplinary Views on Science and *Culture* pp 129-144. Ashgat: Farnham, UK; 2014.
- Sun J, Allison J, McLaughlin C, Sledge L, Waters-Pick B, Wease S, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion* 2010;50(9):1980-7.
- Titmuss R. *The Gift Relationship: From Human Blood to Social Policy*. London: Allen & Unwin; 1970.
- Tonti-Filippini N. Commercialization of Human Tissue Products. *J Transplant Technol Res* 2013;3(2).
- TRIP - Transfusion and Transplantation Reactions in Patients. Rapport 2015. Biovigilance Nederland.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège sont disponibles sur notre site web (page : [composition et fonctionnement](#)). Les déclarations générales d'intérêts des experts ayant approuvé ou validé l'avis sont accessibles sur notre site web (page : [Conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BAUDOUX Etienne	Médecine, thérapie cellulaire	ULg
BEELE Hilde	Médecine, dermatologie	UZ Gent
BOUTSEN-ECTORS Nadine	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
DELFORGE Alain	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
DELLOYE Christian	Médecine, chirurgie orthopédique	UCL
DE SUTTER Petra	Médecine reproductive	UZ Gent
GUNS Johan	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
PIRNAY Jean-Paul	Sciences médicales	MHKA
VAN DEN ABBEEL Etienne	Médecine reproductive, embryologie	UZ Gent
VAN GEYT Caroline	Sciences médico-sociales	UZ Gent
VAN RIET Ivan	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain	Médecine, chirurgie générale	HMRA
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

Les experts suivants ont été consultés :

CHABANNON Christian	Médecine, transplantation, Thérapie cellulaire	Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
JENNES Serge	Médecine, brûlures	MHKA
PIRENNE Jacques	Chirurgie abdominale, transplantation	UZ Leuven
SCHOTSMANS Paul	Ethique médicale	KUL
STERCKX Sigrid	Ethique médicale	UZ Gent
YSEBAERT Dirk	Chirurgie abdominale, transplantation	UZA

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), avec parfois une période d'embargo de durée variable pour les avis confidentiels ou sur un projet d'Arrêté Royal. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be