

Colloque de Bobigny - Atelier N°3 - Samedi 18 avril 2015 - Matin

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Atelier N°3 - Conférence de clôture :

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Président de la Commission de la transparence

Retranscription intégrale

Je vous remercie d'abord de m'avoir invité, mais effectivement c'était un peu juste par ce que j'étais en Italie hier et je viens d'arriver, Paris - Rome, Rome Bari, Bari - Rome, Rome - Paris ; Ceux qui sont intéressés par le son, c'est tout à faible possible, car le diaporama, je l'ai sonorisé au cas où je n'arriverai pas. Donc, vous pouvez le récupérer sans aucun problème.

Je suis le président de la commission de la transparence, membre du collège de la haute autorité de santé (HAS), et donc à ce titre je vais vous parler de l'évaluation du médicament qui est quelque chose d'assez technique, mais je crois qu'il y a un moment où il faut rappeler aussi comment fonctionne le circuit du médicament en France. Alors la HAS vous le savez, c'est une organisation, un organisme indépendant, qui est créé bien sûr par l'Etat, d'ailleurs dans la nouvelle Loi de Santé, il est très probable que la prise d'ordonnance fait que le gouvernement va revoir le collège de la Haute Autorité de Santé, et revoir la composition des commissions, donc on attend ça après le passage au Sénat, dans des délais qu'ils ne donnent pas. Mais l'indépendance une fois qu'on y est ne veut pas dire que l'on ne puisse pas changer les interlocuteurs, ce qui pourrait arriver pour un certain nombre des membres du collège. En tous cas, le collège actuel est présidé par le Pr Jean-Luc HAROUSSEAU. Collège très masculin, avec la nouvelle Loi justement il faudrait qu'il y ait une femme. Il y en aura probablement. Mais il y avait déjà des habitudes bien installées et les entrants sélectionnés ont été pris parmi les hommes. Alors, il y a trois commissions réglementées, gérées par des décrets et par la Loi. C'est la commission de la transparence que je préside, la commission des dispositifs médicaux, qui est gérée par le Pr Jacques BELGHITI, et maintenant, tout récemment, une commission médico-économique. Donc, il y a des représentants de l'Etat dans ces commissions, des caisses, enfin beaucoup de monde. Et puis il y a aussi des membres qui sont choisis par le Président. Je vais y revenir.

Alors voilà comment se passe le circuit du médicament en France. D'abord, il n'y a pratiquement plus d'enregistrement de nouveaux médicaments à un niveau national. Ce qui était fait, il y a encore très peu d'années. Maintenant l'enregistrement des médicaments se fait à un niveau européen, à l'agence européenne du médicament (EMA), et une fois que le médicament est accepté, il vient de nouveau dans le pays, donc en France, au près de l'ANSM, qui évalue le coût [rapport ?] bénéfice risque initial du médicament et puis prend une première décision qui est on le met ou on le met pas sur la marché. C'est l'AMM. Mais l'AMM, ça ne vous donne pas tout. Ça ne vous donne pas notamment les règles du jeu. Quand vous achetez un réfrigérateur, il a un marquage CE, ça n'est pas pour cela que vous savez vous servir du réfrigérateur ou de la machine à laver. Ce n'est pas la même chose. Et le travail de la commission de la transparence, c'était sur cette plaque, c'est de donner un avis, et cet avis est très important, car il va conditionner deux choses. Il y a un premier avis, qui est ce qu'on appelle le service médical rendu (SMR), qui conditionne le taux de remboursement. Et il y a un deuxième avis, qui lui va conditionner le prix du médicament. En sachant que la CT ne donne un avis que sur l'aspect scientifique des choses. On ne connaît pas le prix du médicament, on ne sait pas ce que le laboratoire va demander, et cette discussion du prix se passe à un niveau gouvernemental, par le CEPS, et en définitive c'est la Ministre de la santé qui prend la décision. Vous voyez qu'il y a aussi des délais. Et dans les délais qui sont impartis, c'est 90 jours pour le travail de la CT, et 90 jours pour le CEPS. Alors ça peut paraître long, ça n'est pas très long quand on connaît les arcanes du système, c'est quand

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

même très compliqué, surtout qu'il y a des auditions, les laboratoires ne se contentent pas souvent de la note très sévère quand général on donne, et réclament. Il y a des auditions. Tout ça est parfaitement codifié. Et puis il y a une décision finale. Vous voyez qu'il y a deux avis et je vais rentrer dans le détail de ces avis, vous en avez entendu parler. Mais ce n'est pas pour autant que l'on sait très bien ce que cela recouvre.

Alors d'abord, la composition de la commission, ce sont des membres choisis par la HAS, sur un appel à candidatures qui a été fait. Les gens qui candidatent sont sélectionnés en fait par moi après des entretiens, des coups de téléphone. On prend des renseignements, et puis ils sont nommés pour six ans et la commission est renouvelée tous les trois ans. La répartition des membres est pour l'instant laissée à l'appréciation du président de la commission. Dans la réforme, qui était déjà avant la Loi de santé, la Direction de la sécurité sociale (DSS) voulait nous imposer, et veut toujours nous imposer un certain nombre de corps de métiers au sein de cette commission. Il faut un gastro-entérologue, un pneumologue, un cardiologue, etc...., un pharmacien, peut-être, mais il y en a déjà, il n'y a pas besoin d'en mettre d'autres. Et moi, j'avoue que je suis assez opposé à cela, par ce que pour qu'une commission fonctionne bien, il faut que cette commission ait une certaine homogénéité, et quand on dit par exemple qu'il faut un immunologiste, c'est ce qui était prévu, Qu'est-ce que c'est, un immuno-hématologiste, un immunologiste de maladies auto-immunes ? Ce n'est donc pas si simple que cela. Et en tous cas dans les modifications de la commission qui vont intervenir, il y a deux choses à mon avis extrêmement importantes, il y aura un représentant des patients, peut être deux représentants, je n'en sais rien. Et puis ce que souhaitait l'Etat, c'était de retirer le représentant de l'industrie pharmaceutique, ce à quoi je suis opposé personnellement. C'est une erreur je pense redoutable, par ce que ça va obliger à les rencontrer en dehors de la commission, dans des commissions nouvelles. On a besoin de savoir ce qu'ils pensent, on a besoin surtout de faire passer des messages.

Dans la salle : « A Marseille, peut être »

Rires

« Je ne ferai pas ici. On va dire qu'aujourd'hui j'ai une position officielle. Je ne peux pas, je ne ferai pas de polémique. Mais, non, on est obligé d'avoir ce type d'interlocuteur pour faire passer des messages. Eux font beaucoup plus que passer des messages, ils passent le dossier, puisque nous étudions leurs dossiers. On étudie. Non, non, ne faites pas de polémique absurde, ça n'a aucun sens. Non, non, on va peut être faire un exposé correct, avec un peu de tenue. Et donc, comme je vous le disais, il y a un représentant de l'industrie pharmaceutique, et nous étudions des dossiers qui sont soumis par l'industriel du médicament, avec la littérature. Nous faisons nous-mêmes notre propre revue de la littérature et on prend une décision. Et quand nous prenons une décision en commission de la transparence, si l'industriel n'est pas satisfait, il demande une audition qu'il obtient toujours. Il y a une deuxième décision qui est prise, qui peut être différente de la première. Et puis après, c'est terminé, la décision est entérinée. Et je rappelle quand même que c'est la Ministre qui entérine et qui prend la décision finale d'exclure ou de ne pas exclure des médicaments. Et je vais vous donner un exemple très récent. Les anti-arthrosiques d'action lente, Piasclédine® et tous les autres, il y en a plein. Et bien, ces anti-arthrosiques d'action lente ont été votés comme pouvant être non remboursés il y a dix-huit mois. Et la Ministre a pris la décision de dérembourser il y a seulement un mois. Donc, c'est bien pour dire que la décision après de remboursement ou de non remboursement, elle appartient au pouvoir politique, et pour ma part, je trouve ça très bien. Nous nous donnons un avis sur la qualité d'un médicament, ensuite, ce que veut faire le gouvernement, ce que veut faire l'Etat, ce que veulent faire les caisses, c'est leur problème. On leur donne une information, ils l'utilisent de la manière dont ils pensent utile de l'utiliser. Alors, il y a des représentants de l'Etat qui s'expriment. Alors je rappelle que les représentants, de la DGS, de la DSS, de la sécurité sociale, la mutualité agricole et bien sur l'industriel du médicament, ne votent pas. Ils peuvent prendre part au débat mais ne prennent pas part au vote. Et quand il y aura des représentants des patients, des associations de patients, une des questions qui se posent, c'est que l'Etat prévoit qu'ils aient un droit de vote. Je ne sais pas si c'est justifié, c'est à mon avis une question extrêmement ouverte. Car être un patient représentant des associations de patient ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de liens d'intérêts, je vais

« La Commission de la Transparence de la HAS »
Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la
Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé
Retranscription intégrale de la conférence

arriver à la gestion des liens d'intérêts. Et ensuite, quand on est concerné par un problème, on peut considérer que c'est un lien d'intérêt, et que les liens d'intérêts ne sont pas toujours des intérêts financiers, il y a des intérêts de lobby, économiques, personnels, enfin, tout existe.

Alors justement, ces liens d'intérêts avec l'industrie, il y en a des majeurs et des mineurs. Les majeurs, je ne vais pas rentrer dans le détail, je peux vous les donner, c'est globalement d'avoir été investigateur principal d'un essai thérapeutique sur un des médicaments du laboratoire, c'est d'avoir été à un congrès invité par un laboratoire, c'est d'avoir fait des conférences rémunérées pour un laboratoire, ou d'avoir assisté à ce que l'on appelle les « boards » de laboratoire. Et pour ma part, je l'ai fait jusqu'en 2013, jusqu'à la fin 2013, et depuis bien sur, je n'ai plus aucun lien avec l'industrie pharmaceutique, mais j'ai des liens majeurs avec un certain nombre d'industriels dont Roche. Dont Roche, pour une raison d'ailleurs qui n'est pas du tout désintéressante à signaler, par ce que, ceux qui lisent la littérature dans mon domaine, j'ai publié en novembre un article dans le New England Journal of Medicine sur l'utilisation du rituximab, et c'est un PHRC national (PHRC = programme hospitalier de recherche clinique). Il n'a de financement autre que les financements de l'Etat. Mais le laboratoire a fourni le médicament. Et la fourniture de médicament, même si je n'ai pas reçu d'honoraires, ni moi, ni d'association, et bien, c'est considéré comme un lien majeur, et qui va me suivre pendant toute ma présidence de la commission de la transparence, et même au-delà, puisque comme nous avons fait des « petits » de cet essai, il y a des suivis à 5 ans, à 6 ans, et ça dure tant que ça dure, donc ce sera tout le temps. Mais, ces liens, la Loi est extrêmement rigoureuse et on l'adopte. Quand on a un lien, on n'instruit pas le dossier du médicament, on ne vote pas, on sort de la salle. Ce qui fait, qu'un certain nombre de gens sortent. Mais vous ne sortez pas uniquement pour le produit, vous sortez pour tous les produits du laboratoire et tous les produits des comparateurs. Par exemple, j'avais fait une conférence il y a deux ans sur « effets secondaires infectieux sous immunosuppresseurs » dans un symposium de médecine interne qui était sponsorisé par Pfizer. Pfizer a un médicament qui s'appelle PRÉVENAR®. Dernièrement arrive en commission de la transparence, un produit pour les troubles de l'érection chez les patients qui sont paraplégiques ou ont des scléroses en plaque. Il se trouve que Pfizer fait le VIAGRA®. Donc, je ne peux pas siéger et je ne peux pas regarder le dossier de l'autre médicament par ce qu'il y a un comparateur dans un autre laboratoire avec lequel j'ai des liens. Donc, c'est très compliqué. Nous avons un comité de déontologie à la Haute Autorité de Santé, qui avant chaque commission examine ça dans le détail. Alors la Loi aujourd'hui est bien sur depuis la Loi BERTRAND, extrêmement rigoureuse comme vous pouvez l'imaginer.

Alors maintenant, qu'est-ce que nous faisons ? Nous évaluons le médicament et je pense avec objectivité et rigueur et nous considérons donc ces deux points, le SMR et l'ASMR. En sachant que ça va changer. Il y a une commission qui s'appelle la commission POLTON, une économiste qui essaye de faire en fait un score en deux, et là donc on a 2 scores et d'en faire un seul. Ce qui n'est pas facile. Par ce que, ce qui explique ces deux scores, c'est que les caisses d'assurance maladie, ont conféré à la commission de la transparence le fait de donner un taux de remboursement. Et donc, on fait à la fois de la science et on conditionne le remboursement. Alors, on va peut être trouver une solution, mais ça n'est pas facile. Par ce que l'idée c'est d'avoir une reproductibilité, après tout, quelque soit le thermomètre, ça n'a pas beaucoup d'importance, le tout c'est que tout le monde parle le même langage. Le service médical rendu (SMR) est donc le jugement objectif du médicament dans l'absolu. Alors, est-ce que l'on en a besoin. C'est ça la réponse. Est-ce qu'on a besoin de ce médicament ou pas. Dernièrement, nous avons écarté une statine, qui n'était pas plus mauvaise que les autres, mais on l'a écarté pour une raison simple c'est qu'il y en a déjà 7. Alors ils arrivaient en disant ça fait baisser le cholestérol. On leur a demandé est-ce que vous avez des données de morbi-mortalité ? Il n'y avait pas d'amélioration de la morbi-mortalité. Donc on leur a dit on en veut pas. Ça été un SMR dit « insuffisant ».

Dans la salle : « à 5 euros la boite »

« Non, par ce que nous, on ne parle pas du prix. Nous, on ne connaît pas le prix, on sait pas du tout ce qu'ils vont demander. Ça c'est autre chose. Donc le service médical rendu « Important » c'est utile, et les malades ne peuvent pas s'en passer. C'est globalement les vaccins, beaucoup d'anticancéreux,

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

beaucoup de choses quand même. « Modéré », c'est un peu entre les deux. « Faible » après tout on peut s'en passer. Et « Insuffisant », il faut vraiment s'en passer. Alors voilà ce que ça conditionne. Le SMR « Important » c'est un remboursement à 65%, le « Modéré » à 35%, le « Faible » à 15% et SMR « Insuffisant », pas de remboursement. Donc, quand nous revoyons les produits, puisque les produits sont revus tous les 5 ans, ou à notre discrétion on revoit les produits, je ne vous cache pas qu'actuellement j'ai demandé à un santon de revenir, par ce que je souhaite revoir son efficacité, non pas son efficacité mais ses effets secondaires. L'ASMR, c'est le deuxième chiffre, c'est la deuxième note. Alors, l'ASMR, c'est comparatif, toujours comparatif. Un médicament qui est essentiel, qui est important qui n'a aucun comparateur, c'est le premier de la gamme, et bien il a forcément un ASMR 1. C'est le médicament nouveau, « exceptionnel ». Je traite la maladie de « Kington ». On en a un qui vient d'arriver. Alors ça, ça va récolter du « 1 ». Mais il n'a pas eu « 1 », par ce qu'il n'est peut être pas si génial que ça. On a mis 2 ou 3. Le « 2 » c'est un médicament « Très innovant », qui va modifier les choses quand même de façon considérable. Je ne sais pas, prenons les tyrosines kinases dans les leucémies myéloïdes chroniques, par exemple. « 3 » c'est un « Très bon médicament ». « 4 » c'est « Mieux que ses comparateurs ». Et le « 5 », c'est un médicament qui est « Pas mieux que le comparateur », il est « pas mal ». Il peut prétendre à quelques avantages, de la galénique, « une fois par jour au lieu de trois fois par jour », il y a plein de choses, mais ça, ça ne paye pas, dirons-nous. Même si l'industriel veut valoriser cet aspect-là. Mais nous ce que nous disons, c'est qu'après tout, s'il se donne en une prise au lieu de 3 prises ou de 4 prises, le marché et le prescripteur feront le choix. Donc il n'y a aucune raison de valoriser cette amélioration galénique, puisque de toute manière elle viendra. L'ASMR, c'est très important. Par ce quand vous êtes en ASMR 1 à 3, c'est un prix européen. Et c'est une convention qui nous échappe, un accord intergouvernemental, le prix est fixé au niveau de l'Europe. Il y a une marge de manœuvre, mais cette marge de manœuvre n'est pas considérable. Et donc, ce sont toujours des médicaments très innovants, très chers, et l'Etat a un rôle assez modeste dans la fixation du prix. Le « 4 » c'est un prix négocié, à priori c'est supérieur au comparateur ; Et le « 5 », par définition, pour être pris, il doit toujours être moins cher que son comparateur. Donc un nouveau médicament identique au précédent en termes d'efficacité et d'effets secondaires et de quantité d'effets, ne peut être que moins cher que le comparateur qui est déjà sur le marché. Il y a un autre point, c'est la « liste en sus », c'est que l'ASMR ça vous donne une entrée pour les médicaments admis aux collectivités sur la liste en sus. La liste en sus est fixée par le Conseil de l'Hospitalisation. Le CEPS participe à ce conseil, la Haute Autorité n'y participe pas, ce qui est un peu ennuyeux à mon avis, par ce qu'il y a de bons médicaments que nous avons classés en « 5 » qui mériteraient d'être mis sur la liste en sus et qui ne peuvent pas l'être par ce qu'ils ont « 5 ». En fait, on ne peut arriver en liste en sus que si on a un SMR « Important » et un ASMR « 5 » ou « 4 ». Et donc, la discussion se fait de façon assez, on va dire autoritaire, arbitraire, et il pourrait y avoir des discussions à la marge médicament par médicament. Mais, bon, il y a une règle qui a été instituée et elle changera peut-être, moi je pense qu'un peu d'explication de texte est parfois utile. Mais, vous voyez quand même que les notes données par la commission de la transparence ne sont pas sans impact et sans intérêt.

Quels sont les objectifs ? Parmi les objectifs de la CT, nous rappelons aussi des molécules. On rappelle toutes les molécules anciennes. Elles sont revues au moins une fois tous les cinq ans et peuvent être revues quand on souhaite les voir. Et donc, on fait aussi des revues globales de familles. C'est-à-dire que quand on a vu, un, deux, trois antidiabétiques, et bien on rappelle parfois tous les antidiabétiques de la même famille, ne serait-ce que pour homogénéiser les notes, par ce que si on ne les homogénéise pas, ça crée des distorsions qui ne sont pas toujours très bonnes, très favorables, à personne d'ailleurs, et donc il est souhaitable de le faire. Et puis nous faisons, ce que j'ai introduit d'ailleurs depuis peu de temps, c'est que nous essayons de développer les stratégies thérapeutiques, et nous essayons de resituer ce médicament dans la prise en charge globale de la maladie. Alors, on revoit ces stratégies et je vous rappelle que là il n'y a pas du tout d'impact médico-économique, puisque la commission médico-économique se réunit séparément de la commission de la transparence, et donne un avis qui est distinct. Mais, justement peut être que dans la fusion du SMR / ASMR, si elle intervient, la note médico-économique va prendre une place importante. Le problème est aussi technique, c'est que le médico-économique ça suppose aussi pas mal d'études qu'on n'a pas toujours la capacité à faire et puis à la commission de la transparence, c'est plus de 600 médicaments chaque année et donc, il faut suivre comme on dit. Moi, je n'arrête pas, l'avion Bari-

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Rome, Rome-Paris, j'ai relu, je relis des papiers. Faut vraiment suivre ça. La commission médico-économique, elle fait un peu ce que fait le NICE aussi, c'est-à-dire qu'elle évalue l'impact du médicament en QALY, même si le système de QALY n'est pas adopté en France. Mais on va dire que la règle c'est là aussi est-ce que investir beaucoup sur le plan financier dans un médicament a véritablement un impact, et par exemple, c'est le cas des anticancéreux quand la comparaison donne un gain de 8 jours, pour un prix de 50.000 ou 100.000 euros par an pour un médicament, on peut se poser la question. Alors ça c'est une question à laquelle il est très difficile de répondre, par ce que quand on prend l'exemple d'un anticancéreux, effectivement si vous gagnez un mois, ce n'est pas beaucoup. Mais si ce mois arrive après 5 autres médicaments qui ont donné un mois ou deux mois ou trois mois, et bien ça change. On voit aujourd'hui par exemple qu'il y a un allongement incontestable de la survie dans les cancers du colon métastatiques, même les cancers du pancréas, et donc c'est cette amélioration incrémentielle qui n'est pas facile de quantifier. Voilà, ce sont des questions qui ne sont pas toujours simple à qualifier. Alors les stratégies de traitement, j'ai dit que c'était un des points nouveaux des avis de la commission de la transparence, et certains de ces avis peuvent être pris et validés par le collège. Par exemple, nous avons écrit, et nous allons réécrire, puisque les choses vont très vite, un avis stratégique sur la prise en charge des médicaments de l'hépatite C. Car on a été confronté, non pas tant à l'efficacité très largement démontrée de ces médicaments, mais à un véritable enjeu économique et de planification de la prescription. Alors, l'enthousiasme fait que tout le monde veut être traité tout le temps tout de suite. Mais enfin, quelqu'un qui a un F0, A0, qui n'a jamais eu le moindre « Madison Quick », qui a les transaminases normales peut peut-être attendre six mois que le prix du médicament baisse. C'est une maladie qui évolue depuis 30 ans. Là, j'explique un petit peu, quelques exemples de ces avis - collège. Nous allons au-delà de la stratégie thérapeutique, on fait une espèce de « brain storming » avec des membres du collège, et on sort un avis. On en a fait un pour l'hépatite C qui est sur le site de la HAS. En outre, moi je suis favorable à la publication. Tous les avis de la commission de la transparence sont publiés. Ils sont sur le site de la HAS, en français et en anglais. Mis dès que la décision finale est prise. C'est-à-dire que tant que dossier est en instruction, notamment si l'industriel fait appel, on ne peut pas le mettre. Mais dès que c'est terminé, c'est mis, et on n'y retouche pas, sauf si on pense qu'il faut y retoucher un jour. Moi quand je parlais de publications, je pense qu'il faut aussi avoir des publications scientifiques, par ce que, à part, entre guillemets, nos clients, il n'y a pas grand monde qui passe sa journée à aller regarder les avis de la commission de la transparence, et c'est regrettable par ce qu'ils sont très bien. Je dois dire qu'avant d'être président de la commission je n'en n'avais jamais regardé un non plus (rires...). Je comprends, mais non, on ne va pas là-dessus, 25 pages ou 30 pages sur un médicament. Quand on a vu les NACO (nouveaux anticoagulants oraux), il y en avait un qui faisait 40 pages. Alors moi je les relis à la virgule près. Alors évidemment, ça m'occupe actuellement, et je les lis. Mais, il faut que d'autres les lisent est donc on va faire quelques publications de synthèse un peu de tout ça.

Comment on atteint nos objectifs ? Donc, il y a une équipe structurée, alors, qui est le service, qui comprend environ 20 personnes, qui étudie tous les dossiers. Ce sont des médecins et des pharmaciens, plutôt des pharmaciens d'ailleurs qui sont aux manettes, et qui étudient les dossiers, les préparent. C'est que nous recevons un CD, alors on en reçoit des tonnes de l'industriel, qui dès qu'il y a un nouveau médicament qui arrive, il envoie tout le dossier sur CD. Tout ce que vous pouvez imaginer, toutes les publications sont dessus. Et puis nous on revoit aussi par nous-mêmes un petit peu, voir s'ils n'ont pas oublié quelque chose (rires). En général, ils n'oublient pas, par ce que s'ils oublient, tout le monde peut oublier, mais s'il y a un oubli, un faux oubli, c'est quand même, ça va très mal. Donc en général, ils n'oublient pas. Et puis ensuite, on fait une synthèse, puis un dossier préparatoire. Ce dossier préparatoire est envoyé à tous les membres de la commission, votants ou non votants. Et puis ensuite, on instruit et on vote en commission. Alors, vous voyez, l'activité n'est pas négligeable : 630 avis rendus en 2014. Alors, il y a des procédures complètes et des procédures simplifiées. Les procédures simplifiées, ça va évidemment par définition plus vite. C'est globalement le laboratoire de générique X décide de faire une boîte de 30 comprimés pour le paracétamol, à la place d'une boîte de 28. Mais ça aussi ça passe en commission de la transparence. Tous les retraits de médicament passent en CT, on peut dire non. Par ce que c'est trop facile parfois d'enlever un médicament qui a encore une certaine place. Donc on voit tout ça en détail. Alors, je vais vous donner quelques exemples. Ça c'est une statistique récente, sur 101 avis, alors ce sont les nouvelles inscriptions. La sur 118, il y a « important » 72, c'est quand même pas mal, et « insuffisant » 18. C'est

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

pas mal non plus. Alors, le chiffre ne tombe pas rond par ce que, il y a des médicaments qui selon l'indication, n'ont pas le même SMR (service médical rendu). Et ça, je vais vous expliquer ça tout à l'heure. Car, je crois que c'est très important. C'est que, je vais vous donner un antidiabétique, par exemple une gliptine, en général, un SMR en monothérapie est forcément insuffisant aujourd'hui. Par ce que l'on pense que la première ligne dans le diabète de type 2 c'est la metformine, et c'est pas inutile. Donc, on met insuffisant. Par contre, il peut avoir en association avec la metformine, un SMR « important ». Et quand il va arriver en tri ou quadrithérapie, avec de l'insuline, on peut considérer qu'il est de nouveau insuffisant, par ce que l'on peut jouer sur la dose d'insuline. Alors, ça c'est très important, mais ça n'a pas d'impact. Par ce que pour le patient, il est remboursé, à 100% généralement, par ce qu'il est en plus en ALD. Et on peut le regretter, que le SMR et l'ASMR ne soient pas bien pris en considération par les prescripteurs. Si on l'a fait, ce n'est pas le hasard. J'avais lu l'été dernier, un article dans le Parisien, on passe beaucoup dans la presse, qui disait la commission de la transparence diminue le remboursement des benzodiazépines à visée hypnotique. On n'a rien contre les benzodiazépines à visée hypnotique, qui sont des médicaments tout à fait importants. Mais comme on sait qu'au bout d'un mois, il n'y a plus d'efficacité du médicament, nous avons dit qu'après un mois il ne fallait plus les prescrire, donc, son SMR baissait, et devenait « insuffisant » après un mois. Donc, ça entraînait une baisse de remboursement. Et, il faut bien interpréter ces avis. Alors vous voyez qu'en termes d'ASMR (amélioration du service médical rendu), là c'est l'autre point, l'amélioration, c'est le comparateur, les ASMR 1, il n'y en a quand même pas beaucoup. Je crois que dans les 2 que l'on a donnés, il y a le vaccin contre l'encéphalite japonaise et un truc. Sofosbuvir, l'hépatite C, par exemple, a du avoir un 2, par ce qu'il n'avait pas tous les génotypes. Et vous voyez il y a quand même 58 médicaments, c'est-à-dire plus de la moitié, qui ont un ASMR « insuffisant » (comprendre « nul »), c'est-à-dire qu'ils ne font pas mieux que les précédents. Mais ils sont sur le marché. Ça, c'est 2014. Je vous donne les chiffres 2014 sur une partie des avis, pas tous. Le début de l'année, par ce qu'on est en train de faire l'analyse complète. Alors, il y a des choses en plus que nous faisons maintenant et qui augmentent, c'est les rendez-vous précoces. On est toujours frappé quand un industriel vient avec un produit de voir que l'essai thérapeutique n'est pas toujours très bien fait. On n'aurait pas fait ça, on n'aurait pas fait un essai contre placebo aujourd'hui, alors qu'il y a un comparateur qui existe. Donc, ils ont la possibilité à un niveau français ou européen d'ailleurs, d'avoir une opinion de gens qui ne sont pas impliqués dans le produit qui leur disent « il faut faire comme ça ». Alors après ils font ce qu'ils veulent. Souvent, ils me disent, mais vous savez, ce n'est pas nous qui décidons, c'est la maison mère aux Etats-Unis. Mais je leur dis faites ce que vous voulez. Par exemple, il y a un médicament assez remarquable, semble-t-il d'après ce que j'ai commencé à voir, pour faire baisser les lipides. Qui est une nouvelle famille de médicaments qui me paraît tout à fait intéressant. Malheureusement, ils n'ont pas testé contre EZETROL® associé aux statines. Ce qui me paraît quand même un peu ennuyeux. Moi, je veux bien que le médicament soit exceptionnel, mais si on le compare au placebo, ça ne m'intéresse pas. Moi, ce que je veux savoir c'est si la n^{ième} ligne, ça fait mieux que la statine plus l'EZETROL®. Donc voilà, les rendez-vous précoces, ça sert à ça. Ça sert à donner des conseils. Et puis, il y a l'étude post-inscription. Alors, l'étude post-inscription c'est autre chose. C'est très important également. Il ne faut pas en demander à tout bout de champ. Par ce que quand un médicament a obtenu l'AMM, quand il est passé en CT, qu'il est vendu etc... on passe de quelques milliers de personnes qui ont pris le produit, à 100.000, 1 million, 2 millions de personnes. On sait qu'il y a des choses qui peuvent arriver. Et notamment des effets secondaires. Alors, en général aujourd'hui il y a les plans de gestion de risque européens qui font qu'on les repère. Mais on peut ne pas les repérer et puis il y a aussi des effets, parfois positifs, il y a des pratiques qui sont un peu différentes, et on veut savoir. Donc on pose des questions. On pense que le médicament, ça a une vie complètement évolutive et donc il faut se situer à temps. Si vous voulez aujourd'hui, ça c'est une plaque anglaise, donc quand la mise sur le marché est définitive, c'est la licence, « licensing », il y a un essai thérapeutique, c'est le marron (sur la diapositive), puis après on peut avoir des études observationnelles (en jaune) type post-inscription, puis la majorité des malades ne sont pas suivis en fait (en bleu clair), ils ne sont pas intégrés dans quoi que ce soit. Alors, ça c'est la pratique actuelle en France. Et puis, certains pays font ça. C'est-à-dire qu'ils donnent une première acceptation du médicament, en disant « vous faites des études post-inscription » très approfondies et si ça les confirment, on vous donne l'agrément définitif. Alors, on ne le fait pas en France pour deux raisons. La première raison, c'est qu'essayez de revenir sur un avantage acquis, je vous laisse imaginer. Vous dites à un produit au bout d'un an, écoutez, vous n'avez pas fait assez de choses donc on vous

« La Commission de la Transparence de la HAS »
Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la
Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé
Retranscription intégrale de la conférence

enlève l'autorisation qu'on vous avait donnée. Ce n'est pas facile. Ce n'est pas impossible, mais ce n'est pas facile. Et puis la deuxième chose, c'est que nous avons un système fantastique qui est les ATU (Autorisation temporaire d'utilisation), et que l'ATU permet pour un patient d'être traité alors que le médicament a l'AMM mais n'est pas encore disponible. Entre l'AMM et puis l'année globalement qui va se passer, et bien, il se passe quelque chose, et là on a l'accès au médicament. Et les ATU sont surveillées par l'ANSM, et sont confiés pour l'analyse des données aux laboratoires pharmaceutiques, ce qui ne me paraît pas personnellement une bonne chose. Et puis, mieux, il y a maintenant les RTU (recommandations temporaires d'utilisation), qui permettent aussi au patient de bénéficier du médicament hors AMM. C'est un peu plus subtil, mais quand on débute l'AMM on peut avoir une RTU ce qui fait que, je crois, tout le monde est soigné. C'est cela qu'il faut passer comme message. Alors pour les post-inscriptions, ce que l'on souhaite nous, ce sont des études très précises, focalisées, et qui ont un objectif de meilleure connaissance du médicament.

Alors, qu'est-ce que décide et qu'est-ce que fait encore la commission de la transparence ? Il y a des choses qui peuvent paraître peu importantes, mais qui le sont quand même. Il y a l'agrément aux collectivités, ou au contraire la dispensation en ville. Il y a les rétrocessions, qui sont décidées aussi par la CT, il y a toutes les restrictions d'utilisation. Lorsqu'il faut autoriser un médicament à une certaine catégorie de médecins et pas à d'autres. Je ne vous cache pas qu'aujourd'hui on a sur l'acide rétinoïque un réel problème. Par ce que il va falloir restreindre l'utilisation à des spécialistes en dermatologie pour la première prescription, par ce que l'observation, l'observance est pas correcte, le malade fait ce qu'il veut, mais disons que le fait que les femmes qui le prennent ne soient pas enceintes n'est pas véritablement contrôlé. Donc il y a eu de très nombreuses grossesses sous acide rétinoïque, mais énormément, énormément, avec des effets secondaires majeurs. Ce qui fait que nous allons avec l'ANSM recommander une restriction. Voilà, c'est ce genre de choses. C'est toujours des discussions sans fin. Après, tout le monde proteste. Mais c'est comme ça. On définit aussi si un médicament est mis sur une liste d'exception ou pas. Et puis on intervient même dans le conditionnement des boîtes. Donc, globalement, ce n'est pas difficile, quand ils arrivent avec 28, on leur dit qu'on préférerait 30. En général, ils obéissent.

Vous avez parlé des « liste sages », des listes de médicaments préférentiels. Alors les conditions dans lesquelles ça va être organisé au sein de la Haute Autorité de Santé, je ne sais pas. Ce que l'on sait, c'est que ça va échoir soit à la commission de la transparence, probablement la commission de la transparence, et puis à cette nouvelle commission que nous avons créée qui s'appelle la commission des stratégies, qui succède à la commission des recommandations de bonnes pratiques professionnelles, et ça va être un peu un pont entre ces deux commissions. Il est évident que les initiateurs, je parle des internistes et généralistes dont je fais toujours partie pour les internistes, on va beaucoup y participer, par ce qu'on a réfléchi au sujet bien avant les autres. Alors les modalités, il y aura peut être des financements. Ne rêvez pas. Il y a un budget pour la Haute Autorité de Santé, on va lui donner une tâche de plus, une saisine supplémentaire, et on n'a pas tant de sous par saisine. On a un budget et puis on se débrouille avec notre budget. Mais enfin, on ne sait jamais, peut être qu'il y aura d'autres crédits, on peut toujours rêver.

Comme vous voyez, pour faire une conclusion rapide, l'évaluation du médicament c'est quand même un point essentiel pour la mise à disposition des produits, avec un impact que l'on ne soupçonne pas toujours sur la présentation du produit, le conditionnement, le prix etc... c'est influencé par les décisions de la commission de la transparence. Il y a des rappels qui sont faits. Tous les médicaments doivent être revus tous les cinq ans. Tous. Quand nous avons une alerte, transmise ou non par l'ANSM, on en voit aussi dans la littérature, on parlait d'un sartan par exemple, récemment, qui donne quelques troubles digestifs, et qui va passer bientôt. Enfin, il est déjà passé, mais il revient en appel. Il se trouve qu'il y en a quand même beaucoup, de ces médicaments. Ce médicament est efficace, mais il y a des effets secondaires. Et moi, c'est en allant dans un congrès, tout simplement, d'auto-immunité où j'ai entendu quelqu'un parler de ça. Je suis rentré, j'ai dit vous aller me reconvoquer ce médicament tout de suite, par ce que ça ce n'est pas acceptable. On verra la suite qui sera donnée. Donc voici ce que je voulais vous dire. Alors si vous voulez ma conférence, elle est enregistrée déjà. Tu peux la donner.

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Echanges avec les participants

Pr. Michel THOMAS. Merci Loïc. On a évidemment le temps de quelques questions.

Jean-Claude SALOMON. J'ai deux questions à vous poser. Dans la commission de transparence, vous avez maintenant à votre disposition une liste de médicaments essentiels, qui est ce qu'elle est, elle existe. Est-ce que vous avez à l'esprit que ces médicaments essentiels pourraient être les comparateurs dans l'évaluation des autres médicaments qui n'appartiennent pas à la liste des médicaments essentiels. Est-ce que c'est destiné à devenir la référence de comparaison ? La référence que devrait prendre en considération les gens qui viennent présenter les dossiers pour un nouveau médicament ? Je vais poser tout de suite ma deuxième question de façon à ne pas avoir à y revenir. Les médicaments de plus en plus souvent, et cela sera peut être encore plus fréquent avec les médicaments dérivés des biotechnologies, ça l'est déjà, ont des effets pléiotropes. Dans ce cas, comment fonctionne la commission de transparence quand il s'agit de faire des évaluations et que les effets sont multiples ?

Pr Loïc GUILLEVIN. Alors pour la première question, c'est assez simple, ma réponse est « non ». Parce que, ce sera peut être repris tel que, mais il y a un problème que nous n'avons d'ailleurs pas bien résolu actuellement à la commission de la transparence, et j'espère que la commission des stratégies justement va pouvoir résoudre ça. C'est que nous sommes confrontés avec plusieurs choses. 1. Il y a une liste qui a été établie par un groupe, selon une société savante d'ailleurs, et puis nous nous devons donner un avis. Nous ne pouvons pas labelliser tel que, une liste qui provient d'une société savante. Ne serait-ce que pour la gestion des liens d'intérêts. C'est très compliqué. Parce que je vous ai dit pour mon exemple personnel, existe pour tous les autres. Le congrès de médecine interne où nous avons discuté de ça, combien travaillent, enfin, ou on travaillé, ou on fait quelque chose dans les 5 ans sur un antibiotique, qui est un comparateur d'un autre, ont été invités à ce même congrès. Donc, ça n'est pas simple. C'est pour ça qu'on auditionne les gens actuellement partie prenante, et on réécrit quelque chose. Mais, vous reconnaîtrez avec moi que ça augmente le travail. C'est considérable de faire ça. Donc, il faut que nous trouvions une solution pour que l'on puisse mettre ensemble la société savante et la Haute Autorité de Santé, pour avoir un avis conjoint. Mais, ça suppose quand même quelques préalables. Donc, prendre brute comme ça une liste, ou une recommandation, traitement de l'épilepsie dans la phase aiguë, comme dernièrement, ce n'est pas possible. Il va falloir repasser au moulinage de la Haute Autorité de Santé, avec je ne vous le cache pas, un réel problème, c'est que ça prend énormément de temps et du coup les délais des décisions s'allongent, et s'allongent de façon souvent inacceptables. Mais la crise d'épilepsie qui est passée devant la commission des stratégies, ça a été 18 mois. Et encore, il aura fallu que les neurologues m'interpellent quand ils arrivaient à la Haute Autorité de Santé pour que je remue un peu toute cette affaire là, j'ai dit mais qu'est-ce que vous faites, ça commençait à m'énerver et tout d'un coup on a sorti cette recommandation sous un label, je crois, ou je ne sais plus quoi, et c'est ainsi. Mais, ça a pris un peu de temps. Votre deuxième question, ces effets pléiotropes des médicaments, comme vous dites, on essaie de les analyser au mieux, et la révision des procédures, on peut revoir les médicaments autant de fois qu'on le veut. Et puis, il y a les études post-inscription qui nous permettent de d'étudier ce qui peut se passer en plus. C'est tout-à-fait possible.

Jean-Claude SALOMON « Pour le choix des comparateurs, laisser le choix...

Pr Loïc GUILLEVIN. Non, non. Les comparateurs, ça n'est jamais l'industriel. La liste des comparateurs, pour un dossier qui passe en commission de la transparence, elle est faite par nous ! C'est-à-dire que les chefs de projets établissent la liste des tous les comparateurs.

Jean-Claude SALOMON. Mais moi, je parlais des comparateurs dans les essais cliniques.

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Pr Loïc GUILLEVIN. A non, alors dans les essais cliniques, c'est très différent. L'essai clinique. Si un... Je vais donner un exemple récent. La fin du dossier s'instruit. Je ne vais pas vous donner le nom de la molécule. C'est un antidiabétique par voie injectable, insuline, et le comparateur donné était, je maintiens le suspens, une molécule contre une molécule. Et puis en suite, la deuxième étude, c'était un truc que plus personne n'utilise. Un produit ancien. On leur a mis un SMR insuffisant, ils sont venus en appel, avec un expert. Ils avaient le droit de venir avec leur propre expert. Moi je lui ai posé la question simple. Je lui dis, mais tu le fais ça toi ? Tu te compares à ça ? Tes malades, tu les traites comment ? Il m'a dit non, je n'utilise jamais ce comparateur. Moi, je lui dis ben, terminé. L'affaire est dite. On ne va pas revenir dix ans là-dessus. Donc, s'ils prennent le mauvais comparateur, ça peut très mal se terminer pour eux. Et ça, ils le savent très bien. Et aujourd'hui par exemple, sortir une étude contre placebo, alors qu'il y a dix comparateurs sur le marché, ça tue le produit, ça tue le dossier immédiatement.

François PESTY. Alors, il faudra revoir la polyarthrite rhumatoïde !

Pr Loïc GUILLEVIN. La Polyarthrite rhumatoïde ? Pourquoi ?

Michel THOMAS. Non, non, non François. A chacun son tour. Serge RADER.

Serge RADER. Une question concernant l'indépendance des agences nationales et européenne. Est en train d'arriver un nouveau médicament anti-obésité américain. L'agence du médicament n'est pas favorable à son AMM en France. Or, l'AMM a été acceptée au niveau de l'EMA. Quid de la suite à donner. C'est un médicament qui confirme représenter des coûts, quand on sait que 50% de l'échantillon en essai clinique ont abandonné l'essai avant la fin de l'étude. En parallèle, l'ARCOXIA®, un coxib voisin du VIOXX®, a obtenu aussi une AMM européenne, alors que la FDA l'a refusé. Donc, je me demande est-ce que l'agence française va garder des prérogatives sur la sortie des nouvelles molécules ? Un petit détail, vous avez cité tout à l'heure les leptines, avec des SMR médiocres. Et bien, elles sont toutes en ASMR 5.

Pr Loïc GUILLEVIN. « Je n'ai pas dit ça. J'ai dit que dans l'indication en monothérapie dans le diabète de type 2 on leur donnait un SMR insuffisant par ce qu'on pense que la première ligne thérapeutique ne doit pas être une leptine. C'est la metformine. Quand ils arrivent en association à la metformine et sulfamides, là ils ont un SMR important ».

Serge RADER : « Ce n'est pas de mon ressort, mais la politique, c'est quand même hallucinant avec une facture nationale colossale. Vous avez dit aussi que pour des ASMR de 1 à 3, les prix étaient européens. Or, j'ai fait des études, je suis peut être le seul à l'avoir fait, des études comparatives en Europe sur des produits anticancéreux, antisida, anti-hépatite, on arrive à des différences de prix jusqu'à 25-30%.

Pr Loïc GUILLEVIN : « Oui, mais vous ne connaissez pas quelque chose qui existe aussi que je ne connais pas bien non plus, qui est que le prix facial n'est pas le prix réel. Et puis il y a les quantités qui évoluent, par exemple, je vais vous donner l'exemple du sofosbuvir, 48.000 € le traitement en France, 250 € en Egypte, et 15.000 € en Italie. Mais, en Italie, il y a 2 millions de malades, et en France, il y en a 300.000. Ça, ça fait la différence. C'est-à-dire que, c'est exactement, il y a un petit coté « yoghourt au supermarché ». Quand vous achetez une boîte on vous en donne une gratuite. Donc, il y a des accords « prix - volume » et il y a un tarif facial qui n'est pas le tarif que paye finalement les caisses.

Serge RADER : « Un petit détail aussi, par rapport au DTP qui a été supprimé

Pr Loïc GUILLEVIN : « Le DTP, c'est quoi ? »

Serge RADER : « Le vaccin... »

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Pr Loïc GUILLEVIN : « Polio, le vaccin DT Polio »

Serge RADER : « Le REVAXIS® qui est sorti pour le remplacer chez l'adulte, est en ASMR V, avec de l'aluminium dedans. Il y a une polémique actuellement avec tous ces vaccins renfermant de grosses doses d'aluminium. Apparemment, l'aluminium renforce ou augmente l'immunité. Pourquoi lui a-t-on donné une ASMR 5 ?

Pr Loïc GUILLEVIN : « L'ASMR 5, c'est très simple, je n'ai pas instruit le dossier, c'est une décision de la commission précédente, mais c'est très simple, l'ASMR 5, c'est tout simplement par ce qu'il a un comparateur qui fait la preuve de la même efficacité et qui n'a pas plus d'effets secondaires.

Amina TALEB, Oncologue : « Tout d'abord, merci pour cette présentation très intéressante. En fait, donc vous avez dit, que quand des molécules ont en général une ASMR de 1 à 3, la décision du prix était plutôt au niveau européen, puisque les procédures sont centralisées, vous n'avez pas beaucoup de marges de manœuvre pour négocier le prix fort. Le NICE qui utilise le QALY (« Quality Adjusted Life Year » = « année de vie pondérée par la qualité ») comme indicateur, au contraire, lui justement, il attend des actes précis et arrive à diviser par deux les prix que l'on a ici. Les prix faramineux, vraiment indécents, notamment pour les anticancéreux, qui ne sont pas complètement corrélés aux bénéfices apportés, d'ailleurs, il n'y a même pas d'amélioration par exemple de la tolérance générale. Alors où est-ce qu'on va ? On ne va pas détruire le système de remboursement...

Pr Loïc GUILLEVIN : « Alors, pour la décision du prix, le prix n'est pas à prendre médicament - médicament. Le NICE, c'est un très bon exemple, le NICE pour le sofosbuvir ne discutait même pas le prix. Je rappelle qu'aux Etats-Unis il est à 98.000 dollars. Donc deux fois le prix français. Mais les anglais, ils disent : on va pouvoir traiter tant de malades ; Ils vont traiter 1.000 malades, ils ne traiteront pas 1.001 malades. Le malade qui n'a plus de médicament, l'année est finie, on a épuisé l'enveloppe, c'est terminé ! Donc, nous nous sommes avec un paiement par la solidarité nationale, et quand nous avons donné un accord sur un médicament, tous les malades sont traités. En Allemagne, ils prennent aussi des décisions indiscutables. Et un an après, ils reviennent en disant, finalement, c'est assez astucieux, en Allemagne, je rappelle que c'est un système mutualiste et que ce n'est pas un système de solidarité nationale non plus. C'est très différent, donc ce n'est pas les mêmes exigences du payeur. Et à ce moment-là, il y a des différences dans la décision. Le système français, peut être qu'on peut le critiquer, mais il est ce qu'il est, mais on ne peut pas se comparer au système anglais. Je rappelle aussi que le NICE, ça n'est valable qu'en Angleterre. Mais ça n'est pas valable en Ecosse, ça n'est pas valable au Pays de Galles. C'est un système anglais. Et par exemple, pour les anticancéreux, ils prennent un traitement pour tant de patients et quand ils ont fini l'enveloppe, ils n'en prennent plus, alors il faut chercher une caisse relai. Alors, ils ont des fonds privés, voilà, des généreux donateurs qui paient le médicament quand même, et ils arrivent à s'en sortir. Mais, ce n'est pas du tout la même démarche que nous. Alors, sur le prix des médicaments, ça on pourrait faire une conférence là-dessus. Moi, je peux vous dire comment on a fixé le prix, comment le laboratoire a fixé le prix du sofosbuvir initialement. Ils n'ont pas fixé le prix à la fabrication du sofosbuvir, en plus la molécule a été trouvée par une start-up qu'ils ont achetée 10 milliards de dollars, et ils ont fixé leur prix en termes de nombre de prix de la greffe, en disant ils sont traités donc, ils ne sont pas greffés, c'est le prix de la greffe.

Amina TALEB : « Dans les publications, ils vantent les mérites du NICE qui est quand même l'un des organismes les plus sérieux en termes d'évaluation médico-économique du médicament...

Pr Loïc GUILLEVIN : « Ecoutez, je connais à peu près bien leur système, je ne suis pas sûr qu'il faille aller vers cela, parce que, eux, ils ne prennent pas tout. Là on parle des médicaments qu'ils prennent, mais ils ne prennent pas tout. Comme les américains d'ailleurs, ils ne prennent pas tout non plus.

Florence AMROUCHE, membre du groupe Princeps : « J'avais une question un peu plus d'ordre général. Actuellement, on assiste à une décroissance historique depuis 2 ou 3 décennies des volumes

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

de prescription de médicament en France et le marché du médicament n'est plus vraiment extensible comme avant.

Pr Loïc GUILLEVIN : « Vous êtes sûre de ça ? »

Florence AMROUCHE : « Oui, en volume... et en valeurs aussi »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Non, en valeur, c'est faux. Quand j'étais interne ici, on me disait, « ne prescrit pas trop d'HYDERGINE®, parce que ça va coûter très cher ». [Rires dans l'assistance] Alors-là, quand on voit ce qu'on prescrit aujourd'hui... »

Florence AMROUCHE : « Mais, ceci-dit, je n'ai pas terminé, les stratégies pharmaceutiques, les firmes pharmaceutiques, recherchent de nouvelles voies, cherchent à se renouveler, à exploiter ce que l'on appelle des « niches de marchés », et le « block-buster » qui a été une stratégie dominante dans les années 90 et 2000, jusqu'en 2005, assurant une rentabilité forte et une satisfaction des actionnaires. Est-ce qu'aujourd'hui, le fait de recentrer des produits phares dans une liste, et notamment des block-busters à un milliard d'euros, qui ont été quand même des produits issus d'un marketing outrancier, et d'un monopole de marché, est-ce que c'est pas aussi une manière d'assurer à nouveau une rentabilité forte pour les actionnaires de ces firmes ?

Pr Loïc GUILLEVIN : « Là, écoutez, là, je vous dirais, si je suis vraiment compétent pour répondre. Mais, je ne connais pas les stratégies des laboratoires pharmaceutiques. Je pense que les block-busters il y en a quelques-uns qui sont en train de s'épuiser. Je vois quand même, je sais qu'il y a une recherche approfondie sur une maladie qui s'appelle l'Alzheimer, et le jour où ils vont trouver quelque chose, ils vont faire du block-buster. Et ça va être quelque chose... Mais, pour revenir à autre chose, moi je pense que dans la Loi de Santé, et dans les réflexions en général sur la santé aujourd'hui, on ne réfléchit pas assez au modèle économique actuel, qui ne peut plus durer. Qui ne peut plus fonctionner, pour des raisons alors purement comptables. Je vais vous donner un exemple. Et c'est d'un autre côté, parce que nous avons de bons médicaments et des médicaments de plus en plus efficaces. Quand je vois arriver en 2014 à la commission de la transparence, 150 produits qui sont vraiment des innovations. On s'est dit quand même que ça apporte quelque chose, et évidemment, vous parlez des niches, les niches finissent par donner des vrais block-busters. Si vous prenez les inhibiteurs des tyrosine-kinases, qu'on donne dans les leucémies myéloïdes chroniques, ce produit-là a bouleversé la vie des patients. Ils ne meurent plus. Donc, la population initiale qui était prévue pour quelques milliers de patients et maintenant de dizaines de milliers de patients pour un médicament extrêmement cher. Si vous y ajoutez par exemple, les maladies orphelines. Moi, je me suis beaucoup occupé de maladies orphelines, vous avez un produit de substitution pour un déficit enzymatique. Vous prescrivez ce produit. Il est efficace. Le malade va de mieux en mieux. Alors, ensuite, comme il va de mieux en mieux, d'abord au lieu de vivre six mois, il vit 80 ans. Il a des enfants. Il transmet la maladie. Etc etc... Donc, il faut réfléchir à ça. Et quand, je vais prendre l'exemple de la mucoviscidose. J'ai vu arriver un médicament en commission de la transparence, qui fonctionne juste sur une toute petite population, une mutation génétique en mucoviscidose. Et le produit coûte 250.000 euros par an. Donc, pour l'instant, c'est peu de malades. Ils vont vieillir, ils vont grandir, ils vont en avoir toute leur vie, puisque c'est un déficit identifié. Et puis le laboratoire pendant ce temps-là, ou des laboratoires de recherche vont en trouver une deuxième, une troisième, une quatrième, une cinquantième mutation avec le médicament qui va avec. Et donc on ne pourra plus traiter la mucoviscidose, car il n'y aura plus d'argent pour la mucoviscidose, comme le cancer, comme autre chose. Donc, je crois qu'il faut réfléchir véritablement, pas nécessairement à un système anglais avec des QALY en disant « le jeu n'en vaut pas la chandelle ». Et eux, ils prennent un QALY à 50.000 euros. Il y aura peut être des QALY pour aller jusqu'à 150.000 euros. J'ai vu un papier dans le New England Journal of Medicine là-dessus il n'y a pas très longtemps. Mais, il faut que nous réfléchissions véritablement à la prise en charge des patients. Et à la prise en charge beaucoup plus globale des patients et pas uniquement au prix des médicaments. Je vais vous donner également un petit exemple rapide, complémentaire sur le sofosbuvir. Quand on a donné l'avis en commission de transparence, ça a frôlé le cabinet de la Ministre, j'ai été obligé d'y aller, la DSS, la DGS. Ils étaient très très contents qu'on donne un avis positif, parce que c'est quand même une avancée remarquable

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

97% de guérison de la maladie ou 93%. Mais d'un autre côté, fin 2014 on avait dépensé 400 millions d'euros sur cette affaire-là ».

François PESTY : « Plus, 800 millions d'euros »

Serge RADER : « 70%, la rétrocession. Ça a fait exploser de 70% la rétrocession... »

Pr Loïc GUILLEVIN : « C'est énorme. Mais, mais alors pourquoi, c'est ce que j'ai dit au Directeur de Cabinet de Marisol TOURAINE, réfléchissez dès maintenant sur l'évolution des services d'hépatologie. Ils vont faire d'autres maladies hépatiques, très bien. Mais est-ce que véritablement on a besoin d'avoir autant de lits d'hépatologie. Est-ce qu'on ne peut pas réorienter certains hôpitaux ? Vous parlez de la polyarthrite rhumatoïde tout à l'heure. Moi, je peux vous dire à Cochin, il y a trois services de rhumatologie. La surface du service de rhumatologie est la même qu'à l'époque de Monsieur DELBARRE. Et quand même, les PR ils vont plutôt bien mieux aujourd'hui, depuis qu'il y a les anti-TNF comme médicaments, ils ne restent pas confinés dans des lits avec une injection tous les matins. Il n'y a eu aucune évolution, aucune évolution. En Allemagne en même temps qu'ils ont mis les anti-TNF, ils ont fermé la moitié des lits de rhumatologie. Du jour au lendemain. Et tout le monde a trouvé ça très bien.

Jérémy PERRON, Interne en Pharmacie au CH VALENCIENNE : « Alors si j'ai bien compris, un ASMR V sera toujours moins cher que le princeps. Est-ce que c'est moins cher par rapport au princeps ou moins cher par rapport au princeps et au générique ? »

Dans l'assistance « Ce n'est pas vrai aujourd'hui »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Par définition, ce sont des médicaments nouveaux, donc, ils ne sont pas génériques.

Jérémy PERRON : « Le CRESTOR® est sorti plus cher que les autres. Et il a une ASMR 5

Pr Loïc GUILLEVIN : « Alors moi, je n'étais pas aux affaires à l'époque du CRESTOR®. Je pense que s'il a eu quelque chose, c'est qu'il a du avoir, il a du démontrer quelque chose de plus probablement. Il a du avoir une ASMR IV probablement.

Serge RADER : « Le prasugrel est le double du clopidogrel »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Je ne parlerai pas du prasugrel, parce qu'il a été évalué la semaine de dernière ».

Michel THOMAS : « On prend une dernière question ».

François PESTY : « Je suis un gros consommateur d'ASMR, pharmacien et consultant. Un des soucis, c'est que les avis de la commission de la transparence, malheureusement, ne sont pas suivis. Pas suivis par la Ministre par exemple. Si l'on prend les médicaments de la liste en sus, l'AVASTIN®, 5 indications en ASMR IV ou V, il devrait être radié, non pas depuis 18 mois, comme c'était le cas des anti-arthrosiques, mais depuis presque 5 ans, puisque la recommandation du Conseil de l'hospitalisation prévoit lorsque l'on fait une radiation, d'examiner les médicaments qui restent sur la liste. Par exemple, le paclitaxel à 30 euros la chimiothérapie, 70 fois moins cher que l'ALIMTA® qui a une ASMR de niveau 5 dans le cancer bronchique métastasé ou localement avancé. Vous n'êtes pas suivi non plus par les médecins qui prescrivent par exemple le CRESTOR® 5 mg en premier dont l'ASMR est de niveau 5. On a 85% des prescriptions de CRESTOR® qui se font dans les dosages 5mg et 10 mg. Seulement 15% se font dans le dosage 20 mg pour lequel il y a l'étude JUPITER ; Donc, les 85% de prescriptions ne sont pas fondés sur des résultats de morbi-mortalité. Et une question, pourquoi ne pas avoir, j'ai vu que vous aviez requalifié de façon assez favorable les qualificatifs de définition des 5 niveaux. Parce que j'avais en souvenir : « absence de bénéfice » ou

Colloque de Bobigny - Atelier N°3 - Samedi 18 avril 2015 - Matin

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Re transcription intégrale de la conférence

« progrès nul », « progrès mineur », « progrès modeste », « progrès important », « progrès majeur ». Pourquoi n'y a-t-il pas d'ASMR de niveau 6 : « régression thérapeutique » ?

Pr Loïc GUILLEVIN : « Eh bien non, parce que.

François PESTY : « Ben oui, ça existe (les régressions thérapeutiques) »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Non, non, ça n'est pas possible. En fait, l'ASMR 5, c'est pas d'ASMR, c'est la même chose, ça veut dire la même chose. 5, c'est pas d'ASMR ; »

François PESTY : « Non, il y a des médicaments qui n'ont pas d'ASMR, c'est « absence d'ASMR ».

Pr Loïc GUILLEVIN : « Alors les médicaments qui n'ont pas d'ASMR, qui n'en n'ont jamais eu, ce sont de très vieux médicaments. Quand ils reviennent, on est obligé de leur donner un SMR, et un ASMR. Mais un médicament qui mériterait à vos yeux un 6, je ne vois pas, en fait il devrait être en SMR insuffisant »

François PESTY : « Tout à fait »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Donc un médicament qui est en SMR insuffisant, par définition, il n'a pas d'ASMR »

François PESTY : « Pourquoi n'a-t-on pas les vieilles ASMR ? A partir de 2002, on n'a plus d'ASMR sur le site de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Alors, là, je ne suis pas l'historien de la commission de la transparence, mais je pense qu'autrefois, c'est qu'il n'existait pas »

François PESTY : « A si, si ça existe depuis dix ou quinze ans ! »

[Erreur. En fait, la commission de la transparence est beaucoup plus ancienne. Elle a été créée par un arrêté publié au JO du 12 décembre 1980. L'ASMR apparaît la première fois dans le « [Décret N° 90-1034](#) du 21 novembre 1990 modifiant les articles R. 163-2, R. 163-3 et R. 163-5 du code de la sécurité sociale (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat) et relatif aux spécialités remboursables » publié au JO du 22 novembre 1990. Source : Historique de la politique du médicament en France. IRDES, Mise à jour de mars 2015. Document accessible en suivant le lien : [ici](#)]

Pr Loïc GUILLEVIN : « Quinze ans, il y a des médicaments qui ont plus de quinze ans »

François PESTY : « Ce serait intéressant d'avoir l'historique des ASMR »

Pr Loïc GUILLEVIN : « Il y a des médicaments qui ont plus de quinze ans. Non, je crois que le système ASMR 5, c'est le plus bas, on ne devrait pas faire du 6. Parce que l'idée, ça serait plutôt qu'il y a à mon avis un niveau de trop ».

François PESTY : « Non, il y a des régressions thérapeutiques, vous avez cité les sartans. Les sartans, il y a 5 méta-analyses maintenant qui montrent qu'ils sont inutiles, qu'ils ne sauvent pas de vie, qu'ils n'évitent pas des infarctus du myocarde, contrairement aux IEC. Quatre de ces méta-analyses sont comparatives.

Michel THOMAS « Bravo, François, je crois qu'il faut qu'on s'arrête, François, je sais qu'il y a mille questions encore que l'on pourrait poser. Je crois qu'on va remercier Loïc d'être venu après son voyage ».

Applaudissements

Colloque de Bobigny - Atelier N°3 - Samedi 18 avril 2015 - Matin

« La Commission de la Transparence de la HAS »

Pr Loïc GUILLEVIN, Médecin Interniste, Président de la Commission de la Transparence, Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé

Retranscription intégrale de la conférence

Michel THOMAS « Et au-delà, je vous remercie tous d'avoir participé, un petit peu moins nombreux aujourd'hui qu'hier, à ce 4^{ème} colloque. Peut-être que l'an prochain nous conduirons un 5^{ème} colloque ici à Bobigny. J'espère que vous en avez retiré satisfaction, informations, enrichissement. C'était notre but en tous cas. Et si nous l'avons même un petit peu atteint, nous serons contents. Merci à tous ».

Applaudissements