

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

« Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

François PESTY, Pharmacien
Expert Conseil indépendant pour une prise en charge médicamenteuse
mieux sécurisée, plus pertinente et efficace

Liens d'intérêts (déclaration)



« Aucun depuis près de 17 ans
avec les entreprises qui
fabriquent ou commercialisent
des produits de santé »

Docteur en Pharmacie, ancien Interne des Hôpitaux de Paris, diplômé de l'Institut Supérieur de Gestion, consultant,

Expert-Conseil indépendant :

« Pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et plus efficiente »

Membre du groupe [Princeps](#) et de l'association [Formindep](#)



pour une formation et une information médicales
indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé
des personnes.

Liens d'intérêts (déclaration)

Les autres membres de Princeps

- **Dr Jean-Claude SALOMON**, Médecin, Directeur de recherche honoraire CNRS, Paris, Membre fondateur
- **Pr Michel THOMAS**, Médecin interniste, ancien Chef de service à l'AP-HP, 94130 Nogent-sur-Marne, Membre fondateur,
- **Dr Omar BRIXI**, Médecin Enseignant et Consultant en Santé Publique, 94120 Fontenay sous Bois, Membre fondateur,
- **Dr Michel DORÉ**, Médecin généraliste, 77500 Chelles, ancien Directeur du Département de Médecine Générale à la faculté de Médecine de Bobigny, Membre du CA du Collège de la Médecine Générale,
- **Dr Alain SIARY**, Médecin généraliste, Enseignant en Médecine Générale, SFTG (Société de Formation à la Thérapeutique du Généraliste), 79800 Bougon
- **Dr Mailys MICHOT-CASBAS**, Praticien Hospitalier, Angiologue, CHU Toulouse, Association Civic Santé, 31059 Toulouse

[Princeps](#), co-organisateur du Colloque « **Sur- et sous-médicalisation, surdiagnostics et surtraitements** ». 5^{ème} colloque de Bobigny, les 27 & 28 mai 2016. Webmaster du site www.surmedicalisation.fr

Passer des « bonnes intentions »...

Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

TITRE II : DÉMOCRATIE SANITAIRE

Chapitre Ier : Droits de la personne

Article 3

Chapitre préliminaire

« Droits de la personne

« Art. L. 1110-5. - Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, **le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté.**

Le développement du médicament – Les 4 phases des essais cliniques

Il existe quatre phases d'évaluation distinctes les unes des autres et successives, dont chacune donne lieu à un essai clinique différent.

Phase I : étude de l'évolution de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et analyse de la toxicité sur l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades (**volontaires sains**) ;

Phase II : administration du médicament à un petit nombre de patients pour rechercher la plus petite dose efficace et observer des effets secondaires nocifs en utilisant différentes doses ;

Source : Dossier en ligne sur le Ministère des Solidarités et de la Santé : [ici](#).

Le développement du médicament – Les 4 phases des essais cliniques

Il existe quatre phases d'évaluation distinctes les unes des autres et successives, dont chacune donne lieu à un essai clinique différent.

Phase III : comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) et/ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe). Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée. Les essais de phase III permettent également d'identifier les risques potentiels du nouveau médicament.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

Source : Dossier en ligne sur le Ministère des Solidarités et de la Santé : [ici](#).



Le développement du médicament – Les 4 phases des essais cliniques

Il existe quatre phases d'évaluation distinctes les unes des autres et successives, dont chacune donne lieu à un essai clinique différent.

Phase IV : les essais sont réalisés une fois le médicament commercialisé. Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance.

Les essais cliniques nécessitent un avis favorable du Comité de protection des personnes (C.P.P.) et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Source : Dossier en ligne sur le Ministère des Solidarités et de la Santé : [ici](#).

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

Chaîne administrative simplifiée avant commercialisation des médicaments

Evaluation :



Sanctionnée par :



Agences / Autorités sanitaires / Organisme interministériel :

EMA, ANSM
+++ guichet d'enregistrement

HAS

CPS

Liste non exhaustive de droits fondamentaux non respectés

1. **Le droit du patient à une prise en charge médicamenteuse sécurisée, tout particulièrement à l'hôpital et dans les établissements médico-sociaux, lieux à haut risque d'erreurs médicamenteuses (*Primum no nocere*)**
2. **Le droit du patient et des professionnels de santé qui le prennent en charge (autres médecins, pharmaciens, infirmières...) de connaître le motif (l'indication) retenu(e) pour chaque médicament prescrit par son (ses) médecin(s)**
3. **Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament**
4. **Le droit des usagers et de la collectivité nationale à l'accès à des médicaments abordables**
5. **Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments**

1. Le droit du patient à une prise en charge médicamenteuse sécurisée, tout particulièrement à l'hôpital, lieu à haut risque d'erreurs médicamenteuses

La conciliation médicamenteuse à l'entrée d'un patient à l'hôpital, grande oubliée du référentiel HAS de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP).

Concilier consiste à identifier les médicaments pris ou à prendre par le patient à son arrivée à l'hôpital

Ne pas concilier peut exposer le patient à des risques importants

Début 2019, la HAS n'exige toujours pas des éditeurs de LAP hospitaliers la mise à disposition d'un module d'aide à la conciliation s'appuyant sur l'historique des remboursements, téléservice de l'Assurance maladie.



Une étude menée par la HAS à l'instigation de l'OMS dans des hôpitaux français, ayant porté sur 22.863 patients conciliés a montré que :

- Seulement 15% des patients éligibles sont conciliés (par des pharmaciens)
- Près d'une erreur médicamenteuse en moyenne (0,9) par patient concilié, dont 70% d'omissions
- Une divergence intentionnelle, non documentée dans le dossier patient

1. Le droit du patient à une prise en charge médicamenteuse sécurisée, tout particulièrement à l'hôpital, lieu à haut risque d'erreurs médicamenteuses

La préparation des doses à administrer, dont les perfusions, les injections, les gouttes buvables, et leur étiquetage ne sont toujours pas pris en charge par les progiciels de production de soins.

Ci-contre, le modèle d'étiquette proposé dans un e-learning de l'OMEDIT région Centre pour la préparation de solutions injectables à perfuser ([ici](#)). Ce processus n'est quasiment jamais réalisé en pratique et n'est pas informatisé...

Bonnes Pratiques de perfusion : module "La règle des 5B"

Étiquetage des Préparations

Toute préparation de médicament réalisée doit être étiquetée.
La reconstitution et l'étiquetage doivent se faire au cours d'une **seule séquence** de préparation, **sans interruption** ni changement de lieu et effectuée **par la même personne**.
Favoriser l'utilisation d'étiquettes informatisées ou pré-imprimées.
Ne jamais utiliser le numéro de lit.
Indiquer sur l'étiquette, le nom de l'infirmier qui a préparé le médicament.
Jeter tout médicament non identifié.

Nom prénom :
Traitement :
.....
Dosage/dilution :
Voie :
H de préparation :
Date : / / 20
H début : H fin :
Débit : mL/h
Préparé par :

Étiquette type d'une préparation injectable

Maîtriser l'étiquetage des préparations

Les **règles** de préparation et d'étiquetage doivent être **standardisées**, notamment pour la perfusion continue en seringue électrique.
Un seul infirmier assure la préparation et l'étiquetage.
L'infirmier qui prépare un médicament à injecter ne doit pas être interrompu.
De préférence, l'infirmier qui prépare est celui qui administre.

OMEDIT Centre - Université Lille 2 - novembre 2012 actualisé sept 2014

Ni la DGOS qui a abandonné en 2015 son projet de certifier les exigences fonctionnelles des logiciels de production de soins (dépêche APM-NEWS : [ici](#)), ni le référentiel de certification HAS des LAP hospitaliers, n'ont adressé ce processus !

1. Le droit du patient à une prise en charge médicamenteuse sécurisée, tout particulièrement à l'hôpital, lieu à haut risque d'erreurs médicamenteuses

La lecture code barres au lit du malade ou au chevet des résidents de chaque dose de médicaments avant administration couplée à la prescription informatisée permet de vérifier instantanément les « **cinq droits** » des patients

Elle a été évaluée puis déployée dans tous les lits hospitaliers aux USA.

Sur la période 2011-2015, versus 2010 (année de référence), plus de 1,3 millions d'EIG médicamenteux, près de 10,000 décès évités et près de 2,4 milliards de \$ épargnés

Elle n'est déployée dans aucun des 47 pays du Conseil de l'Europe !

Ce que permet de vérifier la lecture code barres au lit du malade



Le bon patient



Le bon médicament



Au bon moment



À la bonne dose



Par la bonne voie

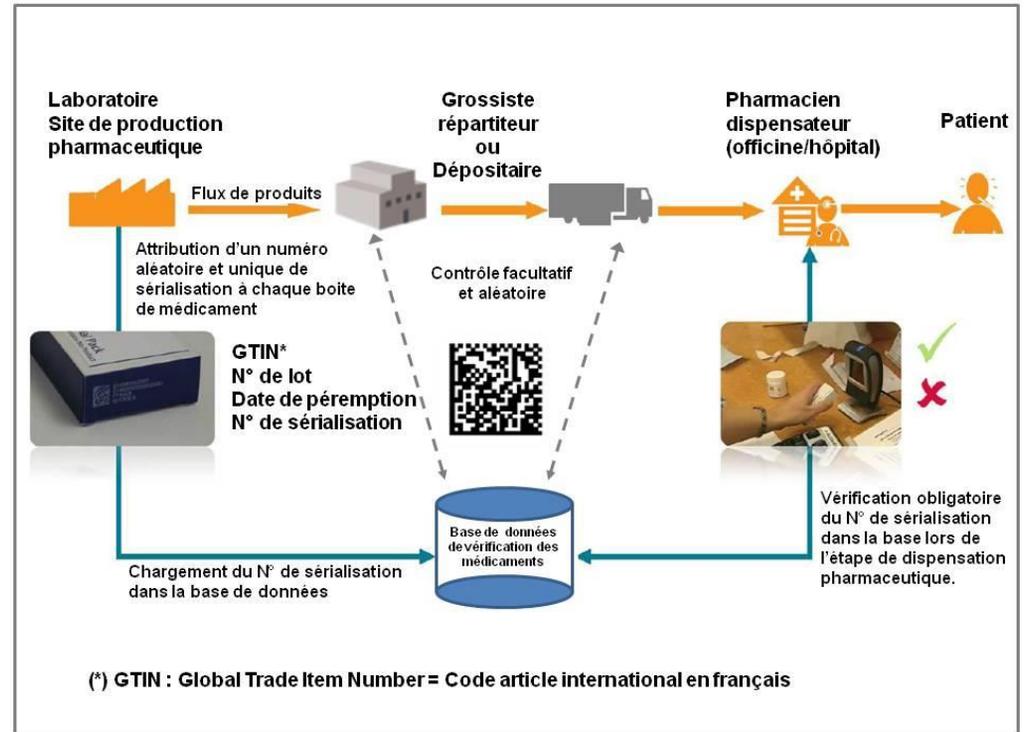


François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

1. Le droit du patient à une prise en charge médicamenteuse sécurisée, tout particulièrement à l'hôpital, lieu à haut risque d'erreurs médicamenteuses

Plutôt que la lecture code barres au lit du malade avant administration des médicaments, l'EFPIA, lobby européens des firmes pharmaceutiques, a obtenu la mise en place en date du 9 février 2019, de la sérialisation de masse des boites de médicaments (officines et pharmacies hospitalières), pour protéger non pas les patients, mais leurs profits contre la falsification très virtuelle en France des médicaments !

Il n'y aurait actuellement aucun projet européen de déploiement de la lecture code barres pour sécuriser la PEC médicamenteuse...



Tweet et accès à la vidéo de l'interpellation du Délégué général du GIE GERS et du Club Inter Pharmaceutique (C.I.P), M. Patrick OSCAR, aux « Amphis de la Santé » le 20 février 2018 : [ici](#)

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

2. Le droit du patient et des professionnels de santé qui le prennent en charge (autres médecins, pharmaciens, infirmières...) de connaître le motif (l'indication) retenu(e) pour chaque médicament prescrit par son (ses) médecin(s)

A une époque où les patients souhaitent pouvoir s'impliquer davantage dans les décisions qui les concernent, alors que la « décision médicale partagée », le « consentement éclairé », sont des valeurs largement promues, comment tolérer que les médecins puissent continuer à dissimuler l'indication qu'ils retiennent pour prescrire un médicament ?

Aux « Assises du médicaments », fin 2011 ([ici](#)), après l'éclatement du scandale « Médiateur® », le groupe 4 ¹ et son président, Alain-Michel CERETTI ², avaient retenu la proposition de « **Mentionner l'indication sur l'ordonnance sauf refus du malade, ou au minimum tracer l'indication dans le dossier patient, y compris le Dossier Médical Personnel** », devenu depuis « **Dossier médical partagé** »

Tracer l'indication permettrait d'améliorer le bon usage des médicaments via :

- **Une plus grande implication du patient et du médecin dans la décision médicale partagée,**
- **Une meilleure connaissance par le médecin des indications autorisées par l'AMM, mais aussi des indications « hors-AMM »,**
- **Le développement d'aide décisionnelle dans le logiciel.** Ex : proposition d'un médicament possédant une meilleure ASMR dans l'indication, ou moins onéreux à ASMR identique ³.

[1] : « Développer la formation et l'information sur les produits de santé (professionnels de santé et grand public) »

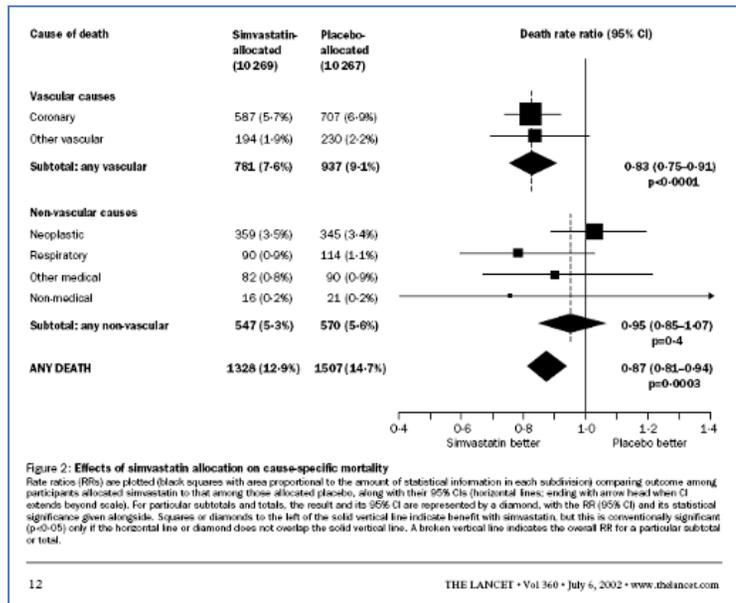
[2] : Actuel président de France Assos Santé,

[3] : Au Royaume Uni, certains logiciels d'aide à la prescription offre cette possibilité depuis 2002 : [ici](#).

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Il existe différents modes de représentation des bénéfices et des risques associés à un médicament lorsqu'il s'agit d'analyser les résultats obtenus lors des essais cliniques. L'expression sous forme d'une réduction d'un risque relatif (RRR) est trompeuse car elle exagère la perception du bénéfice. L'expression des résultats sous forme d'une réduction du risque absolu (RRA) donne une représentation plus juste. Ex 1 : Etude HPS ¹



Groupes	Mortalité Cardiovasculaire	Mortalité globale
Placebo n: 10.267	9,1%	14,7%
Simvastatine n : 10.269	7,6%	12,9%
Réduction du risque relatif	-17%	-13%
Réduction du risque absolu	-1,5%	-1,8%

[1] : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22 : [ici](http://www.thelancet.com).

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Il existe différents modes de représentation des bénéfices et des risques associés à un médicament lorsqu'il s'agit d'analyser les résultats obtenus lors des essais cliniques. Illustration plus caricaturale. Ex 2 Etude VITAL ¹

Table 2. Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for the Primary, Secondary, and Other End Points, According to Randomized Assignment to n-3 Fatty Acids or Placebo, in Intention-to-Treat Analyses.*

End Point	n-3 Group (N=12,933) <i>no. of participants with event</i>	Placebo Group (N=12,938) <i>no. of participants with event</i>	Hazard Ratio (95% CI)
Cardiovascular disease			
Primary end point: major cardiovascular event†	386	419	0.92 (0.80–1.06)
Cardiovascular event in expanded composite end point‡	527	567	0.93 (0.82–1.04)
Total myocardial infarction	145	200	0.72 (0.59–0.90)
Total stroke	148	142	1.04 (0.83–1.31)
Death from cardiovascular causes	142	148	0.96 (0.76–1.21)
Other cardiovascular end point§			
PCI	162	208	0.78 (0.63–0.95)
CABG	85	86	0.99 (0.73–1.33)
Total coronary heart disease¶	308	370	0.83 (0.71–0.97)
Ischemic stroke	111	116	0.96 (0.74–1.24)
Hemorrhagic stroke	25	19	1.32 (0.72–2.39)
Death from coronary heart disease	37	49	0.76 (0.49–1.16)
Death from myocardial infarction	13	26	0.50 (0.26–0.97)
Death from stroke	22	20	1.10 (0.60–2.01)

L'industrie pharmaceutique dirait que les oméga-3 permettent de diminuer de 50% les décès par infarctus du myocarde. Mais exprimé en diminution du risque absolu, le bénéfice est beaucoup moins évident : $(13/12933) - (26/12938) = -0,001$, soit une chance sur mille après 5 ans

Autre expression des résultats en réduction du risque absolu : **Le nombre de patients à traiter pour éviter un événement, NNT** (« number needed to treat »).

Il est égal à l'inverse de la RRA. Ici, NNT = 996. Signifiant qu'il faille traiter quotidiennement 996 patients pendant 5 ans pour éviter un seul décès par IdM

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Il existe différents modes de représentation des bénéfices et des risques associés à un médicament lorsqu'il s'agit d'analyser les résultats obtenus lors des essais cliniques. Illustration NNT et NNH ¹. Ex 3 Etude SPRINT ²

Benefit vs. harm	Statistically significant differences (p<0.05)	Intensive treatment: Target: <120 mm Hg 3 drugs (%)	Standard treatment: Target: <140 mm Hg 2 drugs (%)	Absolute risk reduction or risk increase (%)	Relative risk reduction or increase (%)	Numbers needed to treat or harm
Benefits (individual secondary outcomes)	Heart failure	1.3	2.1	-0.8	-61.5%	125
	Death by cardiovascular causes	0.8	1.4	-0.6	-75.0%	167
	Death by any cause	3.3	4.5	-1.2	-36.4%	83
Serious Adverse Events	Hypotension	2.4	1.4	+1	+41.7%	100
	Syncope	2.3	1.7	+0.6	+26.1%	167
	Electrolyte abnormality	3.1	2.3	+0.8	+25.8%	125
	Acute kidney injury or acute renal failure	4.4	2.6	+1.8	+40.9%	56
	Total Non-fatal serious adverse events	35.0	32.6	+2.4%	+7%	42

NOVEMBER 26, 2015

Informed patients need one thing not provided in SPRINT trial news: what were the absolute benefit/harm numbers?

POSTED BY



Alan Cassels

CATEGORIES

[Drug industry](#), [Health care journalism](#), [health care public relations](#), [Heart disease](#), [News releases](#), [NIH](#), [overtreatment](#), [Risk communication](#)

TAGS

[absolute vs. relative risk](#), [Dr. Michael Pignone](#), [SPRINT study](#)

On November 9th, the [New England Journal of Medicine](#) published SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) comparing intensive blood pressure lowering (targeting <120 mm HG systolic) against standard therapy, (<140 mm HG) and came to pretty definitive conclusions: SPRINT now provides evidence of benefits for an even lower systolic blood-pressure target than that currently recommended in most patients with hypertension.

The implications could be huge even as the authors acknowledge that lower rates of fatal and nonfatal cardiovascular events in the intervention needed to be considered against some worrying adverse events, particularly increased cases of kidney failure.

There was lots of coverage of this study. I looked at three stories that I thought would be representative of the coverage in general: one from [Time](#), a widely read national news magazine; one from [Reuters](#), a leading wire service; and one from [MedPage Today](#), a highly respected news source for health professionals that is also read by many savvy members of the general public. All three stories contained both hits and misses as any drug story might. But none of them delivered on the key benefit/harm equation information that consumers worried about high blood pressure need to know.



NNT
NNH ¹

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Illustration d'une information incomplète et trompeuse en oncologie :

Accès au marché des nouveaux médicaments :
pourquoi accélérer ?



Des traitements plus coûteux, plus vite autorisés, mais de sérieux doutes sur leur efficacité, leur tolérance et les bénéfices qu'ils apportent réellement aux patients



Volet 2 - Fake innovations de rupture

Le mirage des « innovations thérapeutiques » et les dangers du projet gouvernemental

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Illustration d'une information incomplète et trompeuse en oncologie :

Accès au marché des nouveaux médicaments :
pourquoi accélérer ?



Des traitements plus coûteux, plus vite autorisés, mais de sérieux doutes sur leur efficacité, leur tolérance et les bénéfices qu'ils apportent réellement aux patients



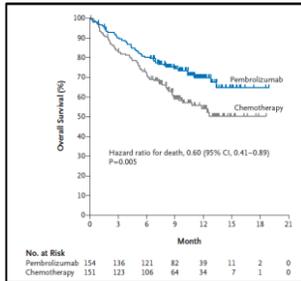
Volet 2 - Fake innovations de rupture

Le mirage des « innovations thérapeutiques » et les dangers du projet gouvernemental

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Illustration d'une information incomplète et trompeuse en oncologie : Exemple KEYTRUDA® 1^{ère} ligne CBNPC

Données à 6 mois, NEJM 10/2016 ¹



OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS >50%
 Abstract WCLC 10/2017 ²

Background: Pembrolizumab (Pembro) is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody that selectively binds to and inhibits PD-1 (a human protein that plays a central role in the regulation of T cell-mediated immunity). In a phase 3, randomized, controlled trial (KEYNOTE-024), Pembro was compared with platinum-based chemotherapy (Chemo) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) whose tumors expressed high levels of PD-L1 (PD-L1 TPS >50%). The primary endpoint was overall survival (OS). Secondary endpoints included progression-free survival (PFS), time to treatment failure (TTF), and quality of life (QoL). The trial was stratified by histology (adenocarcinoma vs squamous cell carcinoma) and by PD-L1 expression (TPS >50% vs ≤50%). The trial was also stratified by performance status (PS) (ECOG 0 vs 1). The trial was conducted in 15 countries across 12 sites. The trial was completed in October 2017. The primary endpoint was met. Pembro significantly improved OS compared with Chemo in patients with advanced NSCLC whose tumors expressed high levels of PD-L1 (TPS >50%). The hazard ratio for death was 0.60 (95% CI, 0.41-0.83), P=0.005. The median OS was 16.4 months for Pembro and 10.3 months for Chemo. The median PFS was 8.4 months for Pembro and 5.5 months for Chemo. The median TTF was 7.2 months for Pembro and 4.8 months for Chemo. The median QoL was significantly better for Pembro than for Chemo. The trial was well tolerated. The most common adverse events were fatigue, cough, and diarrhea. The trial was well tolerated. The most common adverse events were fatigue, cough, and diarrhea.

Données à 12 mois, Abstract WCLC 10/2017 ²

Données à 6, 12 et 24 mois de suivi, extraites et analysées par François PESTY ²
Tableau 1 - Nombres de patients à traiter et surcoûts pour éviter un décès

B/ C ^a	Nom de marque® ^b	DCI	Firme ^b	Essai	Indication	Durée de suivi (mois)	Taux de survie globale (%)	Gain absolu de survie globale (%) ^c	NNT ^d	Surcoût de traitement pour éviter un décès ^e
Seuil ≥ 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD	KEYNOTE 024 ¹	1 ^{ère} ligne CBNPC ²	6 ¹ , 12 ² et 24 ⁵	80,2 ; 70,3 ; 51,5	9,8 ; 15,5 ; 17	10 ; 6 ; 6	283 195 € ; 339 834 € ; 679 668 € ⁶
C	ALIMTA® ou GEMZAR® ou TAXOL®	chimio à base de sels de platine + autres anticancéreux ³	LILLY / BMS				70,4 ; 54,8 ; 34,5			

MSD Communiqué de presse

Innovation de rupture de MSD dans le cancer du poumon¹ : KEYTRUDA® (pembrolizumab), 1^{ère} et seule immunothérapie mise à disposition des patients en 1^{ère} ligne de traitement

Environ 6000 patients français vont désormais pouvoir bénéficier de Keytruda® avec une médiane de survie globale plus que doublée

KEYTRUDA® bouleverse la prise en charge en monothérapie en 1^{ère} et 2^{ème} lignes des patients atteints d'un cancer du poumon dans une approche de médecine de précision

Courtoisie, le 28 novembre 2017 – MSD se félicite d'avoir trouvé un accord avec le CEPS permettant la prise en charge de son traitement d'immunothérapie Keytruda® (pembrolizumab) en 1^{ère} ligne en monothérapie pour les patients souffrant de cancer bronchique non à petites cellules métastatique (CBNPC) et dont la tumeur exprime le PD-L1 >50% sans mutation EGFR ou ALK.

Dès publication de ces éléments, les patients éligibles au traitement pourront donc bénéficier de Keytruda® dès la 1^{ère} ligne, le traitement ayant démontré un gain de survie globale sans précédent dans une pathologie qui représente la 1^{ère} cause de mortalité par cancer en France et dans le monde.

- taux de survie à 1 an : 70,3 % des patients sous pembrolizumab sont vivants à un an, versus 54,8 % de patients sous chimiothérapie ;
- taux de survie à 2 ans : 51,5 % des patients sous pembrolizumab sont vivants à deux ans versus 34,5 % de patients sous chimiothérapie ;
- médiane de survie globale : la médiane de survie globale est plus que doublée avec Keytruda®, atteignant 30 mois pour les patients sous pembrolizumab versus 14,2 mois pour les patients sous chimiothérapie, soit un gain absolu de survie de près de 16 mois. Ce gain est d'autant plus remarquable que dans les essais cliniques, 54 % des patients dans le bras chimiothérapie ont pu bénéficier d'un cross-over, autrement dit ont pu recevoir Keytruda® après avoir reçu la chimiothérapie, ce qui renforce l'intérêt d'introduire précocement l'immunothérapie dans la prise en charge des patients, soit dès la 1^{ère} ligne.

Données à 24 mois, Communiqué de Presse MSD 28/11/2017

- taux de survie à 1 an : 70,3 % des patients sous pembrolizumab sont vivants à un an, versus 54,8 % de patients sous chimiothérapie ;
- taux de survie à 2 ans : 51,5 % des patients sous pembrolizumab sont vivants à deux ans versus 34,5 % de patients sous chimiothérapie ;
- médiane de survie globale : la médiane de survie globale est plus que doublée avec Keytruda®, atteignant 30 mois pour les patients sous pembrolizumab versus 14,2 mois pour les patients sous chimiothérapie, soit un gain absolu de survie de près de 16 mois. Ce gain est d'autant plus remarquable que dans les essais cliniques, 54 % des patients dans le bras chimiothérapie ont pu bénéficier d'un cross-over, autrement dit ont pu recevoir Keytruda® après avoir reçu la chimiothérapie, ce qui renforce l'intérêt d'introduire précocement l'immunothérapie dans la prise en charge des patients, soit dès la 1^{ère} ligne.

A 6, 12 et 24 mois respectivement, les gains absolus de survie sont de 9,8 %, 15,5% et 17%, Soient des NNT de 10, 6 et 6. Les traitements inutiles sans gain de survie, mais avec effets secondaires, concernent donc 90% et 83% des patients traités. Les coûts supplémentaires par rapport au comparateurs actifs pour éviter un décès à 6, 12 et 24 mois sont respectivement de 283.000 € à 680.000 €

[1] : M. RECK et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833 (ici)
 [2] : OA 17.06 Updated analysis of keynote-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS >50% - IASLC 18TH World Conference on Lung Cancer - 15 au 18 octobre 2017. Yokohama, Japon
 [3] : F. PESTY. Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées. Communication orale faite le 13 avril 2018. Colloque de Bobigny (en ligne [ici](#))

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Illustration d'une information incomplète et trompeuse en oncologie : Exemples sur 11 essais pivots, 7 molécules

Tableau 1 - Nombres de patients à traiter et surcoûts pour éviter un décès

B/C	Nom de marque ^a	DCI	Firme ^b	Essai	Indication	Durée de suivi (mois)	Taux de survie globale (%)	Gain absolu de survie (%)	NNT ^c	Surcoût de traitement pour éviter un décès ^d
Sérial 2 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				50,2	70,3 - 51,9		
C	ALERTAD ou ZENAZORB ou TAVOCLIB	alertinib ou vintorelone ou tivozanib	LILLY / BMS	KEYNOTE 041	Jm+ ligne CBPC1 ^e	6, 12 et 24	70,4 (54,8 - 34,8)	8,8 (15,5 - 17)	10, 6 - 16	283 100 € - 309 834 € - 679 868 € ^f
Sérial 2 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				43,9	34,8	6,8	851 110 € ^g
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	KEYNOTE 010	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	6,8	851 110 € ^g
Absence de suivi (indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				51 - 38	34,8	8,7	529 840 € - 687 540 € ^h
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	CA20907 ^h	Jm+ ligne CBPC1 ^e non adjuvante	12, 18	39,2	34,8	8,7	529 840 € - 687 540 € ^h
Absence de suivi (indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				52	24	6	529 840 € ^h
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	CA20907 ^h	Jm+ ligne CBPC1 ^e adjuvante	12 et 18	39,2	24	6	529 840 € ^h
Sérial 2 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (70% et 10% des effets indésirables respectivement dans les groupes pembrolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRO®	atezolizumab	ROCHE	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	51 - 58	34,8	3,3	7 (post-ATU) ^j
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	3,3	7 (post-ATU) ^j
Sérial 2 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (62% et 47% des effets indésirables respectivement dans les groupes pembrolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRO®	atezolizumab	ROCHE	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	51 - 58	34,8	9,9	7 (post-ATU) ^j
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	9,9	7 (post-ATU) ^j
Sérial 2 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (67% et 52% des effets indésirables respectivement dans les groupes pembrolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRO®	atezolizumab	ROCHE	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	51 - 58	34,8	7,7	7 (post-ATU) ^j
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	7,7	7 (post-ATU) ^j
Sérial 2 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (70% et 52% des effets indésirables respectivement dans les groupes pembrolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRO®	atezolizumab	ROCHE	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	51 - 58	34,8	6,6	7 (post-ATU) ^j
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	6,6	7 (post-ATU) ^j
Absence de suivi (population totale)										
B	TECENTRO®	atezolizumab	ROCHE	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	51 - 58	34,8	7,8	7 (post-ATU) ^j
C	TAVOTEREB	docétaxel	AVENTIS	OAK ⁱ	Jm+ ligne CBPC1 ^e	12, 18	39,2	34,8	7,8	7 (post-ATU) ^j
Méthode EGFR T790M										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				53	33	8	7 (post-ATU) ^j
C	REISSAB ou TAVOCLIB	gefitinib ou erlotinib	AZ ^k ou ROCHE	AZ ^k ou FLAURA ^l	Jm+ ligne CBPC1 ^e	18	71	12	8	7 (post-ATU) ^j
Absence de suivi (indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-L1 PD-L2)										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				58	36	17	794 000 € vs nivolumab seul ^m
C1	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				52	36	17	744 616 € vs ipilimumab seul ⁿ
C2	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				54	36	17	744 616 € vs ipilimumab seul ⁿ
Sérial 2 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				54,1 ^o - 55 ^o - 55,8 ^o	55,8 ^o - 52 ^o - 52 ^o	6 ^o - 6 ^o - 6 ^o	67 044 € vs 176 794 €
C	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				52,4 ^o - 52,4 ^o - 52,4 ^o	52,4 ^o - 52,4 ^o - 52,4 ^o	6 ^o - 6 ^o - 6 ^o	67 044 € vs 176 794 €
Comparaison de Keynote-Métastases selon l'expression forte ou faible de l'enzyme MET présente dans les spots tumoraux au sein des tumeurs										
B	CARMETYMB	cabozantinib	IPSEN				58 ^o	58 ^o	7	385,377 € ^o
C	AFNITORE	anérolinib	NOVARTIS	METEOR ^o	Jm+ ligne CBPC1 ^e	18	52 ^o	58 ^o	7	385,377 € ^o
Absence de suivi (indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-L1 PD-L2)										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				52 ^o	58 ^o	7	491,673 € ^o
C	AFNITORE	anérolinib	NOVARTIS	METEOR ^o	Jm+ ligne CBPC1 ^e	18	52 ^o	58 ^o	7	491,673 € ^o
Absence de suivi (indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-L1 PD-L2)										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				58 ^o	58 ^o	5	111 286 € - 305 865 € - et 328 116 € ^o
C	ERSITIZOLIB ou LESERTREKATE ou TAVOTEREB	erlotinib ou vandetanib ou docétaxel	MERCK-SERONO ou BIOCIM ou SANDOZ-AVENTIS	CheckMate14 ^o	Cancer épidermoïde tête & cou ^o	12	58 ^o	58 ^o	5	111 286 € - 305 865 € - et 328 116 € ^o

Données à 6, 12 et 24 mois de suivi, extraites et analysées par François PESTY²

Vendredi 13 avril 2018 - Colloque de Bobigny 2018 « Sur-, et sous-médicalisation, surdiagnostics et surtraitements »

« Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et thérapies... ? »

Résultats (1)

Onze essais comparatifs pivots ont été analysés. Les gains absolus de survie sont compris entre 8,6% et 19,2% à un an de suivi, entre 7% et 14% à 18 mois, entre 12% et 17% à 2 ans et 6% pour le nivolumab associé à l'ipilimumab versus nivolumab seul et 24% versus ipilimumab seul dans l'unique essai avec 3 ans de suivi.

Les nombres de patients à traiter pour éviter un décès à 6, 12, 18, 24, 36 mois de suivi par rapport aux comparateurs actifs, varient entre 6 et 17.

Cela signifie que 83% à 94% des patients traités ne bénéficieront d'aucun allongement de leur vie !

Les coûts supplémentaires pour éviter un décès dans les groupes traités par immunothérapie ou thérapie ciblée par rapport aux comparateurs, s'échelonnent entre 340.000 € et 830.000 € à un an de suivi, entre 385.000 € et 687.000 € à 18 mois, et entre 700.000 € et 800.000 € à 24 et 36 mois de suivi.

L'atézolizumab étant sous le régime post-ATU au moment de l'étude, il n'a pas été possible d'estimer le coût supplémentaire par rapport au docétaxel pour éviter un décès.

[3] ; F. PESTY. Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées. Communication orale faite le 13 avril 2018. Colloque de Bobigny (en ligne [ici](#))

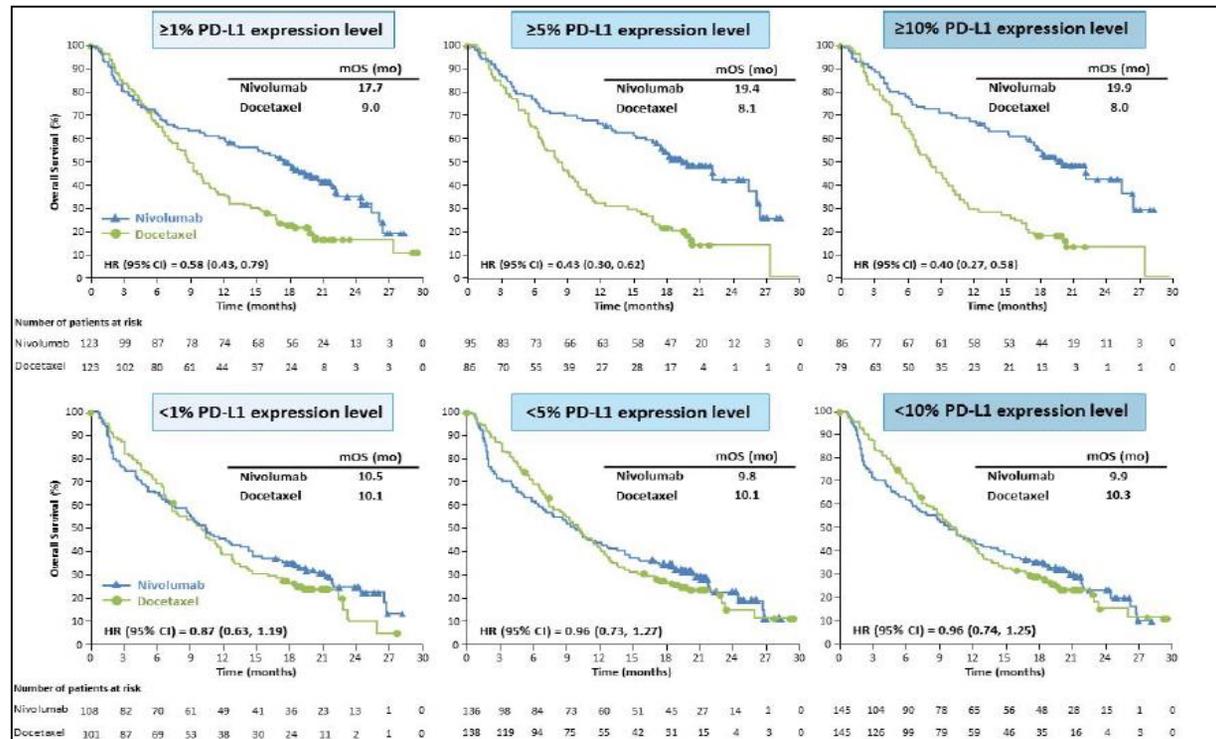
François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Alors que les biotests compagnons sont conçus pour éviter de sélectionner des patients chez lesquels les biothérapies sont inefficaces, les seuils d'éligibilités n'ont pas été fixés !

CBNPC non épidermoïde - Etude Checkmate 057 - Survie globale - Nivolumab versus docétaxel :
Les 3 courbes du bas montrent l'absence de bénéfice de survie globale lorsque moins de 10% des cellules tumorales expriment PD-L1 (Source : Appendix page 53 : http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1507643/suppl_file/nejmoa1507643_appendix.pdf)

L'intérêt de la firme, ici Bristol-Myers Squibb, est bien évidemment que le maximum de patients soient traités...



[3] ; F. PESTY. Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées. Communication orale faite le 13 avril 2018. Colloque de Bobigny (en ligne [ici](#))

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

[Retour au sommaire](#)

Exagérer l'efficacité clinique des médicaments, minimiser les effets secondaires, ne sont hélas pas les seuls tactiques ou manœuvres utilisées par le marketing pharmaceutique pour pousser les ventes de médicaments ¹



The Inverse Benefit Law: How Drug Marketing Undermines Patient Safety and Public Health

TABLE 1—Les techniques du marketing pharmaceutique qui menacent la santé publique

Technique Marketing	Glitazones	Statines	Coxibs	Gabapentin	Bisphosphonates	Inhibiteurs sélectifs Recapture sérotonine	Neuroleptiques atypiques
Diminuer les seuils de diagnostic	X	X			X		
Se baser sur des critères indirects	X	X			X		
Exagérer la tolérance			X			X	X
Exagérer l'efficacité	X	X	X	X	X	X	X
Créer de nouvelles maladies	X				X	X	X
Encourager les usages non autorisés				X	X		

[1] : The Inverse Benefit Law: How Drug Marketing Undermines Patient Safety and Public Health. Howard Brody and Donald W. Light. American Journal of Public Health. March 2011, 101;3:399-404. Accès gratuit vérifié le 11/01/2019 : [ici](#)

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Exagérer l'efficacité clinique des médicaments, minimiser les effets secondaires, ne sont hélas pas les seuls tactiques ou manœuvres utilisées par le marketing pharmaceutique pour pousser les ventes de médicaments ¹

Diminuer les seuils de diagnostic

Note : « X » indique un seuil d'initiation du traitement pour lequel les preuves cliniques sont établies (En jaune la population éligible au traitement située dans l'aire sous la courbe à droite de X). « Y » matérialise un seuil d'initiation du traitement défini par le marketing de l'industriel. La glissement vers la gauche de X à Y, réduit l'efficacité du traitement en administrant le médicament à des patients présentant un risque plus faible ou des symptômes moins sévères, augmentant leur nombre et les exposant à davantage d'effets secondaires

HEALTH POLICY AND ETHICS |

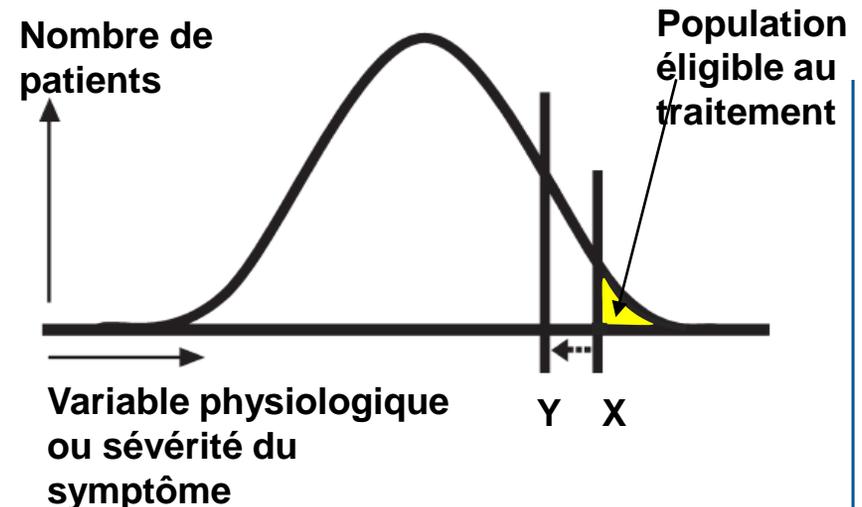


FIGURE 1—Répartition de la maladie ou des facteurs de risque dans la population.

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

3. Le droit des patients, des professionnels de santé, et de tout usager, à une information loyale, fiable, complète sur les bénéfices cliniques et les risques de chaque médicament

Exagérer l'efficacité clinique des médicaments, minimiser les effets secondaires, ne sont hélas pas les seuls tactiques ou manœuvres utilisées par le marketing pharmaceutique pour pousser les ventes de médicaments ¹

Se baser sur des critères indirects de jugement ²

Les critères intermédiaires de jugement, en anglais « Surrogate outcomes » ou « Surrogate End Points » (surrogate = substitut, succédané, suppléant) sont fréquemment utilisés comme « fondés de pouvoir » à la place des critères cliniques principaux, car ils permettent de réaliser des **essais cliniques plus petits, plus courts, et moins coûteux**. De plus, les firmes pharmaceutiques soutiennent que moins de patients seront ainsi exposés au médicament pendant la phase de développement et que de nouveaux médicaments bénéfiques arriveront ainsi plus rapidement sur le marché.

Leur principal inconvénient étant qu'**un effet favorable sur un critère intermédiaire ne se traduit pas toujours par un bénéfice** sur la santé.

Afin d'illustrer le péril d'une confiance aveugle placée dans les critères intermédiaires, les auteurs ont construit une e-table de médicaments approuvés sur la base de résultats obtenus sur des critères intermédiaires, qui se sont avérés par la suite être dangereux à la lumière d'essais cliniques ou de méta-analyses,

[1] : The Inverse Benefit Law: How Drug Marketing Undermines Patient Safety and Public Health. Howard Brody and Donald W. Light. American Journal of Public Health. March 2011, 101;3:399-404. Accès gratuit vérifié le 11/01/2019 : [ici](#)

[2] : Staffan Svensson, David B. Menkes, Joel Lexchin. Surrogate Outcomes in Clinical Trials - A Cautionary Tale. JAMA Intern Med. 2013;173(8):611-612 ([ici](#))

4. Le droit des usagers et de la collectivité nationale à l'accès à des médicaments abordables

Pas étonnant qu'en moins de deux ans OPDIVO®, nivolumab, soit devenu le médicament le plus coûteux sur la liste remboursée en sus des tarifs d'hospitalisation ¹

Nom	Code ATC	DCI	Montant 2014	Montant 2015	Montant 2016	Montant 2017
OPDIVO	L01XC17	NIVOLUMAB	0 €	0 €	2 148 570 €	314 420 963 €
AVASTIN	L01XC07	BEVACIZUMAB	374 183 410 €	361 633 999 €	344 802 258 €	291 022 542 €
HERCEPTIN	L01XC03	TRASTUZUMAB	263 450 487 €	269 701 975 €	273 017 263 €	278 305 031 €
MABTHERA	L01XC02	RITUXIMAB	256 430 488 €	269 996 414 €	281 101 103 €	258 477 532 €
SOLIRIS	L04AA25	ECULIZUMAB	141 546 231 €	161 030 483 €	177 803 945 €	186 494 269 €
REMICADE	L04AB02	INFLIXIMAB	333 540 498 €	321 747 853 €	260 307 494 €	169 017 302 €
PRIVIGEN	J06BA02	IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES, POUR ADM INTRAVASCULAIRE	81 831 514 €	97 549 035 €	112 322 387 €	123 477 495 €
PERJETA	L01XC13	PERTUZUMAB	28 629 787 €	68 716 899 €	101 384 735 €	120 489 150 €
ALIMTA	L01BA04	PEMETREXED	153 764 590 €	148 943 694 €	138 323 440 €	119 159 287 €
VELCADE	L01XX32	BORTEZOMIB	104 204 844 €	110 020 828 €	112 832 884 €	118 741 176 €
ERBITUX	L01XC06	CETUXIMAB	117 851 222 €	109 523 944 €	108 659 928 €	104 708 053 €
TYSABRI	L04AA23	NATALIZUMAB	92 609 228 €	85 112 978 €	87 730 139 €	87 433 889 €
VIDAZA	L01BC07	AZACITIDINE	67 377 037 €	72 443 653 €	80 923 782 €	87 052 411 €
KEYTRUDA	L01XC18	PEMBROLIZUMAB	0 €	0 €	0 €	86 385 461 €
KADCYLA	L01XC14	TRASTUZUMAB EMTANSINE	3 514 766 €	65 862 797 €	65 669 572 €	68 990 275 €
CLAIRYG	J06BA02	IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES, POUR ADM INTRAVASCULAIRE	66 623 171 €	69 748 079 €	70 984 159 €	68 146 883 €
INFLECTRA	L04AB02	INFLIXIMAB	0 €	6 379 490 €	35 058 908 €	56 594 721 €
MYOZYME	A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	40 375 008 €	44 483 844 €	46 517 229 €	48 549 950 €
CANCIDAS	J02AX04	CASPOFUNGIN	61 562 384 €	62 447 834 €	65 534 204 €	47 308 758 €

[1]; F. PESTY. Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées. Communication orale faite le 13 avril 2018. Colloque de Bobigny (en ligne [ici](#))

4. Le droit des usagers et de la collectivité nationale à l'accès à des médicaments abordables

La part des médicaments et dispositifs médicaux (titre 2) dans le budget principal d'exploitation des 29 CHU de métropole a cru considérablement (environ +30%) au détriment des charges en personnel non médical (2007-2017)

2007								2017							
Charges de personnel (P)	Charges de personnel médical (PM)	Charge à caractère médical (M)	Budget d'exploitation	Ratio P/M	P (%)	PM (%)	M (%)	Charges de personnel (P)	Charges de personnel médical (PM)	Charge à caractère médical (M)	Budget d'exploitation	Ratio P/M	P (%)	PM (%)	M (%)
671 356 878 €		211 432 451 €	1 055 150 268 €	3,18	63,6%		20,0%								
								4 400 000 000 €			7 500 000 000 €		58,7%		
197 400 000 €	36 700 000 €	51 500 000 €	316 000 000 €		62,5%	11,6%	16,3%	261 877 500 €	60 511 500 €	102 717 000 €	508 500 000 €		51,5%	11,9%	20,2%
261 615 666 €		90 317 832 €	420 654 128 €		62,2%		21,5%	322 285 370 €		156 669 748 €	629 054 205 €		51,2%		24,9%
232 386 011 €		64 798 183 €		3,59	67,7%		18,9%	317 800 000 €		130 220 000 €	523 000 000 €		60,8%		24,9%
228 377 000 €	54 131 000 €	84 351 000 €	365 036 000 €	2,71	62,6%	14,8%	23,1%	300 051 000 €	85 664 000 €	142 052 000 €	531 449 000 €		56,5%	16,1%	26,7%
235 168 180 €		70 958 815 €	352 631 753 €	3,31	66,7%		20,1%	331 000 000 €		140 100 000 €	549 600 000 €		60,2%		25,5%
274 500 000 €		92 300 000 €		2,97	61,9%		20,8%	301 900 000 €		143 700 000 €	539 000 000 €		56,0%		26,7%
246 829 740 €		76 096 655 €	382 050 371 €	3,24	64,6%		19,9%	319 008 201 €		158 308 052 €	589 874 532 €		54,1%		26,8%
264 656 989 €	46 948 636 €	82 581 868 €	411 469 200 €	3,20	64,3%	11,4%	20,1%								
384 700 000 €		123 100 000 €	591 400 000 €	3,13	65,0%		20,8%	480 400 000 €		196 970 000 €	797 740 000 €		60,2%		24,7%
408 023 931 €		128 060 564 €	618 979 048 €		65,9%		20,7%	528 100 000 €		220 100 000 €	905 434 142 €		58,3%		24,3%
326 412 285 €		93 862 115 €	522 800 257 €	3,48	62,4%		18,0%								
189 032 460 €		56 427 600 €	282 138 000 €	3,35	67,0%		20,0%				495 000 000 €				
217 858 678 €		67 939 297 €	348 406 649 €	3,21	62,5%		19,5%								
326 934 600 €		97 980 400 €	499 900 000 €	3,34	65,4%		19,6%	418 543 000 €		191 313 000 €	733 000 000 €		57,1%		26,1%
								431 460 000 €	100 000 000 €	174 840 000 €	705 000 000 €		61,2%	14,2%	24,8%
								554 880 000 €	137 430 000 €	271 550 000 €	968 270 000 €		57,3%	14,2%	28,0%
314 000 000 €	69 700 000 €	88 400 000 €	486 900 000 €	3,55	64,5%	14,3%	18,2%	408 478 562 €	103 232 280 €	163 135 007 €	677 512 728 €		60,3%	15,2%	24,1%

Données personnels

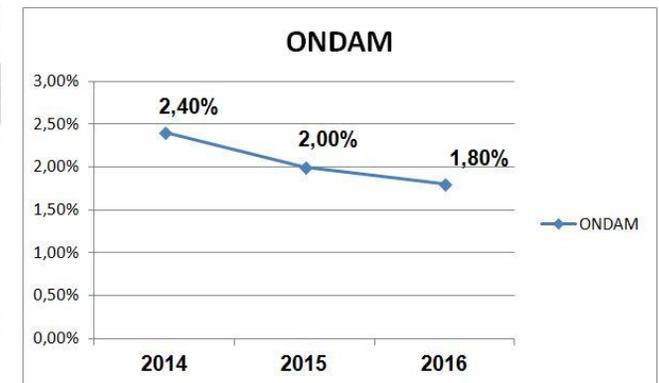
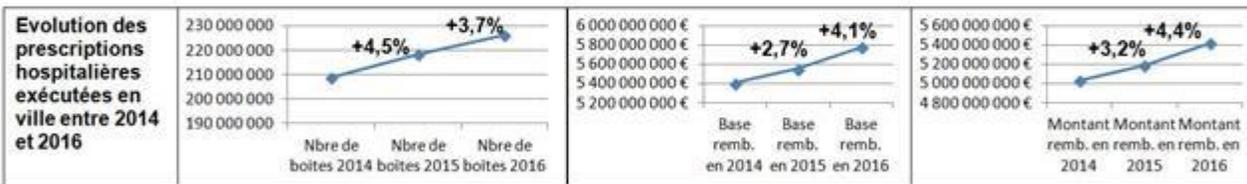
François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

4. Le droit des usagers et de la collectivité nationale à l'accès à des médicaments abordables

12/07/2017 - L'Institut PUPPEM révèle pour la première fois le classement 2016 des prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville pour 1.203 hôpitaux et 9.574 présentations pharmaceutiques. Il analyse la prescription hospitalière dans le répertoire des génériques, et celle des biosimilaires...

Des dépenses très élevées, en forte croissance, extrêmement peu régulées par l'Etat, et qui galopent dans l'indifférence des directions d'hôpitaux et des agences régionales de santé !

Identification complète des médicaments	Nombres d'enregistrements dans OPEN PHMEV 2014-2016	Nbre de boîtes 2014	Nbre de boîtes 2015	Nbre de boîtes 2016	Base remb. en 2014	Base remb. en 2015	Base remb. en 2016	Montant remb. en 2014	Montant remb. en 2015	Montant remb. en 2016
OUI	2 938 210	194 815 221	204 319 103	212 089 007	4 871 597 733 €	5 010 194 267 €	5 215 414 996 €	4 520 421 848 €	4 672 723 585 €	4 875 390 468 €
NON	793 270	13 938 119	13 868 345	14 175 263	536 756 619 €	543 704 175 €	568 015 094 €	509 201 258 €	518 382 872 €	542 370 160 €
Totaux	3 731 480	208 753 340	218 187 448	226 264 270	5 408 354 352 €	5 553 898 442 €	5 783 430 090 €	5 029 623 106 €	5 191 106 457 €	5 417 768 628 €



Et l'ONDAM, il était fixé à combien déjà ?

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

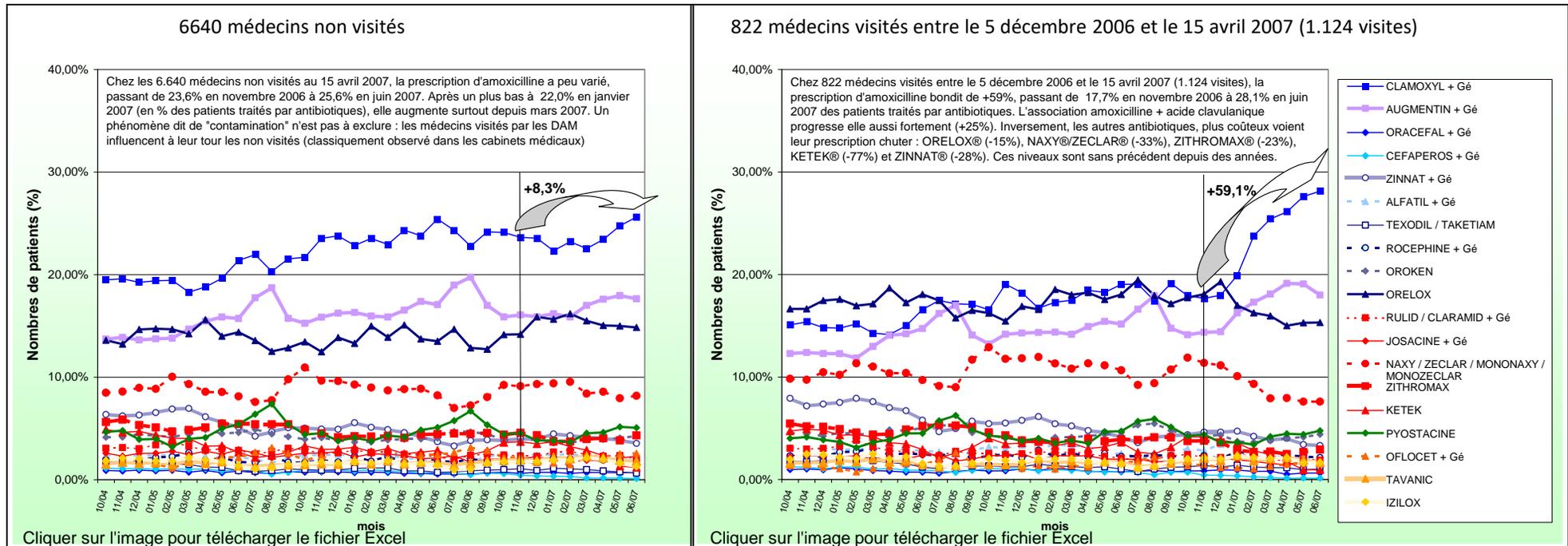
Les données relatives à l'utilisation des médicaments mises en « open data » depuis 2001 pour les plus anciennes **ne permettent pas d'enregistrer le moindre impact des actions de régulation !**

- Visites des délégués de l'assurance maladie (DAM/CNAMTS) sur le médicament,
- Entretiens confraternels avec les praticiens conseils (médecins, pharmaciens / CNAMTS),
- CAPI, puis ROSP (rémunération sur objectifs de santé publique) / CNAMTS
- Points d'information, rapports / ANSM
- Avis de la commission de la transparence, recommandations pour la pratique clinique / HAS
- Mesures administratives telles que « obligation d'accord préalable à l'instauration de la rosuvastatine »,

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

Pourtant des campagnes « expérimentales de visites médicalisées des DAM » ont démontré qu'il était possible sous certaines conditions d'obtenir un impact fort sur la prescription des médecins de ville. Exemple sur les antibiotiques.

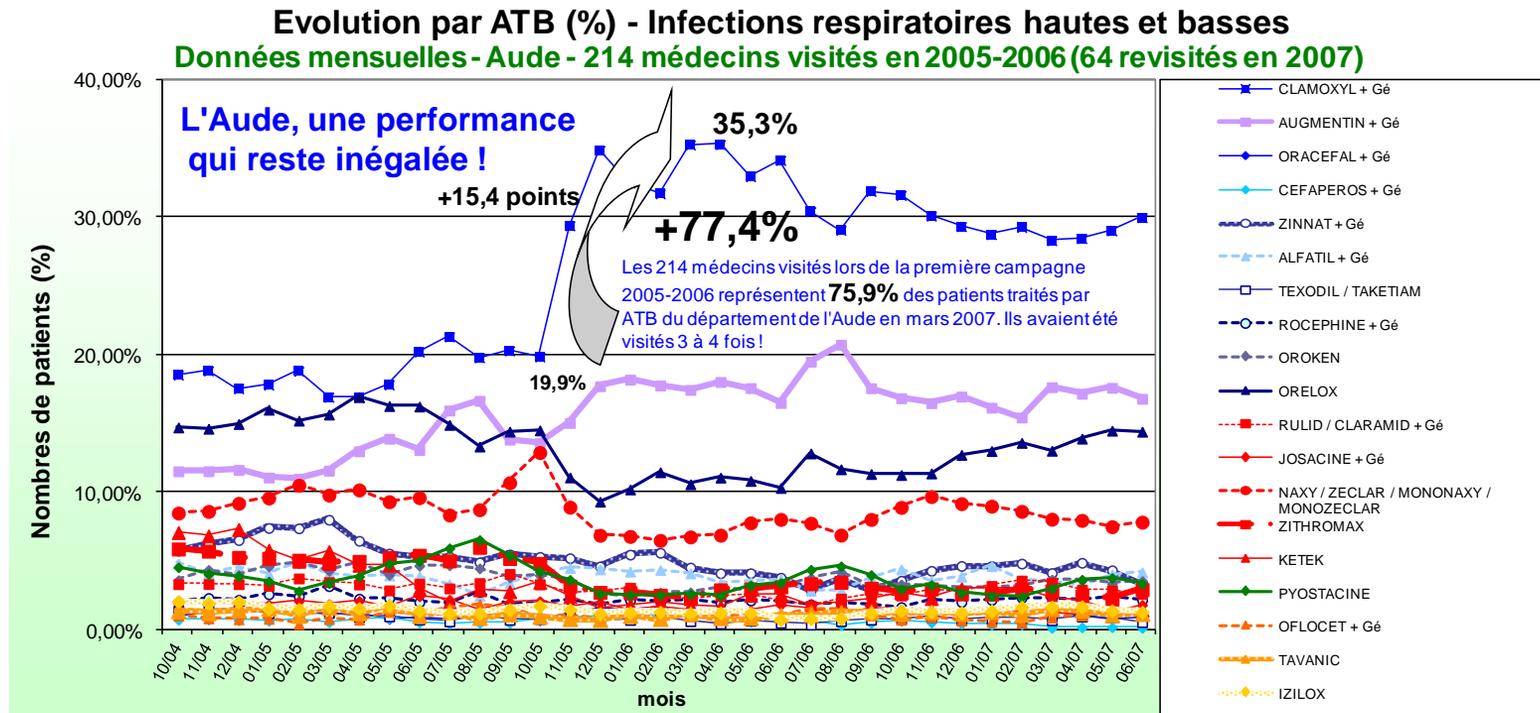


Mesure de l'efficacité des campagnes de DAM par comparaison de l'évolution des prescriptions chez les médecins visités et non visités

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

Pourtant des campagnes « expérimentales de visites médicalisées des DAM » ont démontré qu'il était possible sous certaines conditions d'obtenir un impact fort sur la prescription des médecins de ville. Exemple sur les antibiotiques.



François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

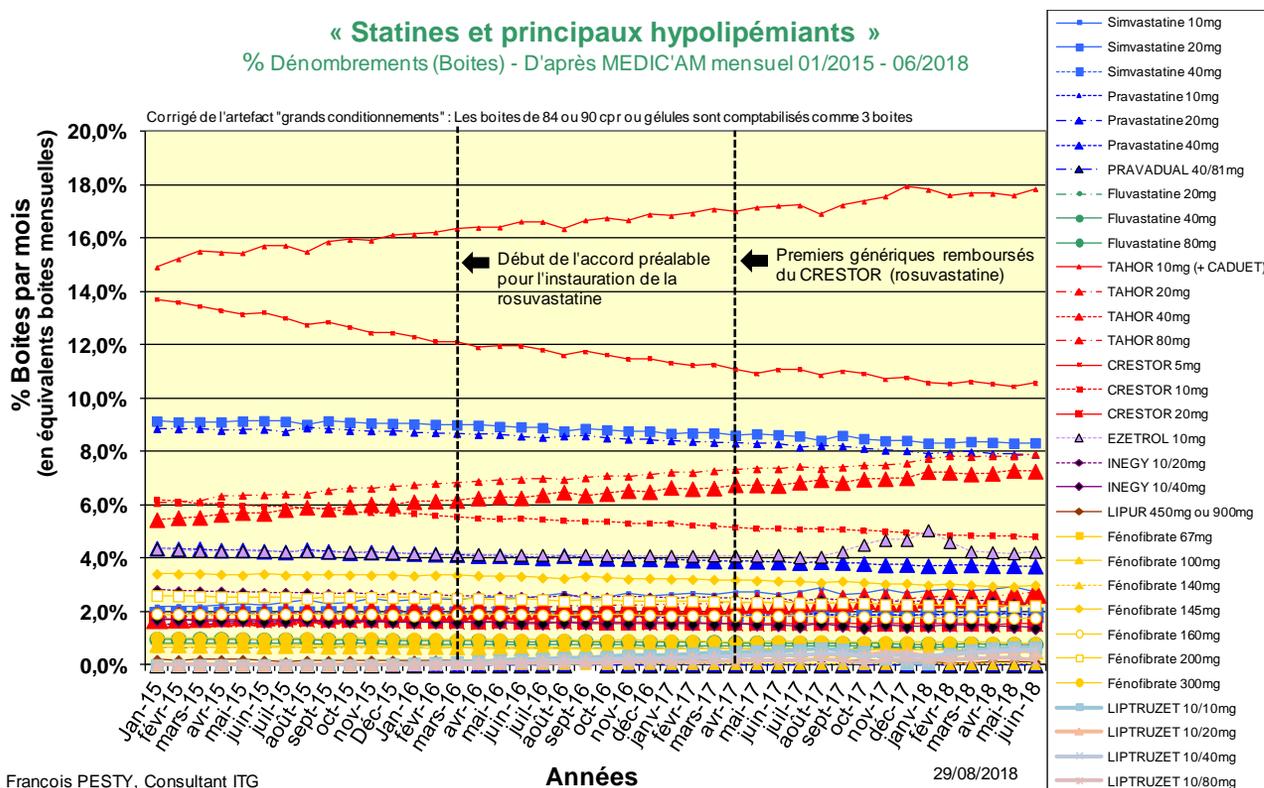
A l'occasion des assises du médicament en 2011, des préconisations avaient été faites pour « Rendre opérante la visite médicalisée des délégués de l'assurance maladie ». Peine perdue !

Points abordés	Constat	Préconisations
	Dispositif des DAM piloté par la CNAMTS	Campagnes « expérimentales »
Résultats obtenus	<p>Absence de résultats tangibles obtenus sur les thèmes du médicament abordés lors des visites, en termes d'impact en parts de marché exprimées en % des unités ou en % des dénombrements de patients remboursés. Source : MEDIC'AM 2001-2008 (Analyse des données de remboursement par le régime général – télécharger les présentations PowerPoint accessibles en cliquant sur les images après avoir activé les liens ci-après) : MEDIC'AM 2001-2008 : Antiagrégants plaquettaires ; Antibiotiques ; IEC et sartans ; IPP ; Statines et hypolipémiants ; MEDIC'AM 2007 : La réforme 2004 de l'Assurance maladie aura-t-elle réussi à modifier la prescription du médicament dans le champ conventionnel ? ; Le NHS bien plus malin que la Cnamts ! ;</p> <p>NB : Ces analyses ont été réactualisées depuis, avec les données MEDIC'AM 2009. Voir les liens en début d'article.</p>	<p>- Campagne de la CPAM de l'Aude sur les ATB l'hiver 2005-2006 : 214 médecins, représentant 76% du potentiel de prescription du département, visités 3 à 4 fois entre octobre 2005 et avril 2006 ; Augmentation de 77% de la part des patients traités par amoxicilline seule, antibiotique de référence dans la plupart des infections respiratoires hautes et basses, dans le panier des 19 antibiotiques les plus prescrits (passant de 19.9% à 35.3% [1]). Cette modification profonde de la prescription est associée à une réduction de 561.5 K€ (25%) du cumul annuel des dépenses remboursées par la caisse pour ces 19 ATB, constatée en septembre 2006, un an après le début de la campagne [2]. Cette économie, dans un département très agricole pesant 0.3% des dépenses France, équivalait à l'époque à une économie nationale potentielle annuelle supérieure à 350 millions d'euros, tous régimes confondus d'assurance maladie obligatoire et complémentaire.</p> <p>- Campagne des CPAM de l'Aude et de Montpellier sur les statines et hypolipémiants en 2006 – 2007 : Stabilisation chez les 207 médecins visités en part de marché (% patient) pour les statines</p>
		<p>Rendre opérante la visite des DAM sur le médicament. Ce que le rapport de l'IGAS sur « L'information des médecins généralistes sur le médicament » appelle de ses vœux.</p> <p>Cette seconde campagne « pilote » est également évoquée dans le rapport précité de l'IGAS</p>

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

Même pour une action de régulation purement administrative, ayant fait intervenir de nombreux praticiens conseils du service médical de l'Assurance maladie, la régulation ne semble pas avoir opéré



Commentaires : :

Il est clair que 14 mois avant l'obligation d'accord préalable à l'instauration de traitements par rosuvastatine, cette statine était en déclin continu, en particulier sa présentation à 5 mg, manifestement au profit de l'atorvastatine à 10 mg. Aucune accélération n'est visible lors des 14 mois qui ont suivi le démarrage du dispositif. Son déclin paraît même ralentir à partir de mai 2017

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »

5. Le droit des usagers à bénéficier d'actions dites de « régulation » efficacement mises en œuvre par l'Etat et les services publics pour garantir le bon usage des médicaments

Pour l'ANSM, un point presse ¹ du 13 mars 2013 n'a été suivi d'aucun effet sur la prescription des IEC / Sartans...

Les données récentes de morbi-mortalité renforcent les recommandations en vigueur privilégiant les IEC en première intention par rapport aux ARA II dans le traitement de l'HTA essentielle

Les résultats d'une autre étude (méta-analyse) comparant les IEC aux ARA II dans l'HTA essentielle privilégient ainsi l'utilisation en première ligne des IEC dans cette indication^[5]. Dans cette analyse qui a porté sur 20 études de morbi-mortalité comprenant au moins deux tiers de patients traités pour HTA sur un total de 158 998 patients, 71 401 ont reçu un IEC ou un ARA II (87 597 sujets constituant le groupe témoin). L'incidence des cas de décès dans le groupe bénéficiant d'un blocage du système rénine-angiotensine était de 20,9 pour 1000 patients-années contre 23,3 chez les témoins. La mortalité totale était réduite de 5 % par rapport au groupe témoin (p=0,032), **mais cette diminution de mortalité était liée au bénéfice apporté par les IEC (baisse de la mortalité de 10 %, p=0,004) alors que le bénéfice sur la mortalité des ARA II était inexistant.**

Une autre méta-analyse comparant IEC et ARA II sur la mortalité totale chez des patients sans insuffisance cardiaque retrouve des données concordantes avec la précédente^[6].

Les résultats de ces études font donc état du bénéfice démontré des IEC sur la mortalité totale qui ne paraît pas pouvoir être extrapolée aux ARA II. Ils renforcent les recommandations préalables^[7] qui préconisent dans l'HTA essentielle de prescrire plutôt un IEC qu'un ARA II en première intention et de réserver les ARA II aux patients ayant une toux sous IEC.

[1] : Médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage - Point d'information 13/03/2013 (accès vérifié le 11/01/2019 : [ici](#))

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Six principes fondamentaux :

- Ce ne sont pas les ressources financières, mais le besoin médical qui doit guider l'accès aux médicaments,
- Le prix des médicaments doit être abordable pour la société,
- Le développement des nouveaux médicaments doit être orienté vers de réels progrès pour améliorer la santé de la population,
- Le droit de l'Homme à la santé doit primer sur celui de la propriété intellectuelle (brevets),
- La sécurité et l'efficacité des médicaments doivent être évaluées de manière indépendante et rigoureuse,
- Une information compréhensible et non biaisée sur les médicaments doit être à la disposition des médecins et des patients,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

1. L'accès aux médicaments de prescription :

- Chaque pays devrait établir un formulaire (liste) de médicaments de prescription médicalement justifiés,
- Si des agents thérapeutiques de mêmes efficacité et tolérance sont disponibles, seule le moins onéreux serait inclus,
- Tous les assurés seraient intégralement remboursés pour les médicaments inclus dans le formulaire,
- Dans les situations cliniques qui le justifieraient, des médicaments non-inscrits au formulaire pourraient être remboursés,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

2. Les prix des médicaments :

- Le gouvernement devrait négocier avec les firmes pharmaceutiques pour baisser les prix,
- La « licence d'office » (encore appelées « licence obligatoire ») devrait permettre aux fabricants de médicaments génériques de produire des médicaments essentiels, bien qu'encore protégés par des brevets, si leurs propriétaires refusent d'offrir des prix raisonnables,
- Le gouvernement devrait ordonner la production publique de médicaments essentiels lorsque les négociations ont échoué et qu'aucun générique à prix raisonnable n'est disponible,
- Une nouvelle direction du Ministère de la santé devrait développer des médicaments non brevetés et les mettre à la disposition de fabricants de génériques à prix modérés,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

3. Le développement préclinique des médicaments :

- Interdire la protection par brevet de modifications mineures d'agents thérapeutiques existants et restreindre la période de protection par brevets pour les médicaments « me-too », sauf s'ils ont démontré une efficacité supérieure, une plus grande facilité d'utilisation ou une meilleure tolérance par rapport aux autres médicaments de la même classe thérapeutique,
- Autoriser les universités françaises et plus généralement toute organisation à but non lucratif bénéficiant de financements publics, à breveter des médicaments développés par la recherche publique,
- Créer un département public dédié au financement et à la supervision des phases précoces du développement d'innovations thérapeutiques,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

4. Les essais cliniques

- Exiger des standards plus élevés pour les essais cliniques nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché,
- Accroître la transparence et ouvrir l'accès au public des données (anonymisées) des essais cliniques,
- Financer sur fonds publics la plupart des essais cliniques en confiant cette responsabilité à un département du Ministère de la santé,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

5. L'autorisation de mise sur le marché

- Offrir un financement public intégral aux agences sanitaires en charge des médicaments, et mettre un terme à leur dépendance vis-à-vis d'honoraires payés par les firmes,
- Recourir moins souvent à des procédures accélérées (« expéditives ») d'enregistrement,
- Ne nommer dans les commissions d'évaluation des agences sanitaires que des experts sans liens d'intérêts financiers avec les firmes pharmaceutiques,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

François PESTY : « Bon usage des médicaments : Passer des « bonnes intentions » au respect de droits fondamentaux »



Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

6. Le suivi post-marketing

- Renforcer les exigences pour une mise en œuvre sans délai des études post-marketing,
- Augmenter le financement et l'autorité des agences sanitaires en charge du suivi des études post-marketing,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).

Conclusion : Soutien à la proposition de réforme en profondeur du système pharmaceutique, publiée dans le BMJ en mai 2018 par Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN.

« notre système pharmaceutique est cassé et seule une réforme d'ampleur peut garantir un accès universel à des médicaments plus sûrs, plus innovants et mieux abordables »

Sept axes pour une indispensable réforme :

7. La promotion

- S'assurer que les agences de régulation soient dotées des ressources suffisantes pour assurer l'inspection des supports promotionnels,
- Durcir les sanctions en cas de promotion trompeuse sur les médicaments,
- Supprimer les déductions fiscales pour dépenses de publicité directe au grand public, et autres opérations marketing, et dans certaines circonstances radier du formulaire les médicaments ayant fait l'objet de publicité grand public,
- Promouvoir la visite académique (ici) pour contrebalancer la visite médicale des firmes pharmaceutiques,
- Réduire le rôle de l'industrie dans le financement de la formation médicale continue et l'élaboration des recommandations pour la pratique clinique,

[1] : Adam GAFFNEY, Joel LEXCHIN. Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018) Accès : [ici](#).