

Accès précoce aux médicaments, quelles perspectives ?

Marie-Pierre de Béthune, laboratoire Tibotec

Jean-François Delfraissy, AC 5, ANRS

Philippe Duneton, AFSSaPS

François Boué, Hôpital Antoine Bécère, Clamart

Emmanuelle Wargon, cabinet du Ministre de la Santé

Eric Abadie, AFSSaPS

Emmanuel Trénado, TRT-5

Marie-Pierre de Béthune, laboratoire Tibotec :

Qu'est-ce que cela signifie, pour un laboratoire comme Tibotec, de s'engager dans le développement d'un médicament pour des patients en échec thérapeutique ? C'est quelque chose de très difficile. Chez Tibotec, nos médicaments sont à un stade très précoce de développement : nous avons une molécule en phase IIa, et une autre en fin de phase I. Ces molécules ont été sélectionnées parce qu'elles sont actives contre les virus résistants. Mais nous nous rendons compte **qu'il est très difficile d'imaginer des design d'essais cliniques satisfaisants** ; les avis sont très différents sur ce sujet. Cette journée a été pour moi très instructive : si nous voulons faire des essais chez des personnes en échec thérapeutique, il faudrait que chacune des thérapies soit tout à fait individualisée.

Avant de pouvoir faire ce genre d'essais, il nous faut obtenir un certain nombre de données sur nos molécules, non seulement des données de toxicité mais aussi des données d'interactions. Mais l'étude de toutes les interactions possibles risque de retarder le développement général du produit. **Il faudra donc trouver un équilibre entre l'inclusion dans des essais cliniques de patients en échec thérapeutique et l'exigence d'études d'interactions très lourdes à un stade très précoce de développement des molécules.**

Jean-François Delfraissy, président de l'AC 5⁽¹⁾, ANRS :

Patrick Yéni a fait le point sur les essais Puzzle ce matin, et a donc donné la position de l'ANRS. J'ai trois remarques qui dépassent l'AC5.

- La première remarque porte sur les échecs en général, et c'est en tant que président du groupe d'experts que je parle. Devant un échec, quelle que soit sa définition, la réponse des médecins est de demander de nouvelles molécules. **Mais il ne s'agit pas « que » de trouver de nouvelles molécules.** Il faut également faire le bilan de cet échec – pourquoi cet échec ? Comment est-on arrivé à cet échec ? – **et utiliser les molécules existantes.** Je ne cherche pas à fuir le débat sur les nouvelles molécules, mais je crois qu'il est de la responsabilité des médecins, mais aussi des patients, de faire la critique de l'histoire clinique du patient, de faire un bilan complet, posément, sans

jugement aucun ; il faut également dresser le constat des alternatives existantes. Ce constat est encore insuffisamment fait. La réflexion consistant à dire « on va s'en sortir en ayant absolument la nouvelle molécule » est insuffisante : **nous savons tous qu'une nouvelle molécule ne suffira pas**, mais qu'une combinaison de nouvelles molécules ou de divers médicaments sera nécessaire.

Est-ce qu'il est concevable pour un patient en deuxième ou troisième ligne de traitement avec un lymphome de ne pas avoir l'avis d'une équipe spécialisée ou en tout cas de médecins qui connaissent ce problème et qui y sont régulièrement confrontés ? La réponse est probablement non, et il en est de même dans le VIH. Dans cette situation particulière de l'échec avancé, il est clair que les médecins ayant l'habitude de cette prise en charge sont à même de prendre les meilleures décisions. Cela ne signifie pas que c'est forcément un médecin hospitalier. Un médecin qui a l'habitude de prendre en charge ces problèmes, un spécialiste qui n'existe pas en théorie mais qui existe dans les faits et qui suit beaucoup de patients VIH en ville, peut être amené à participer à la décision. **Mais il est clair qu'on ne doit pas laisser cette décision à des médecins qui n'en ont pas l'habitude.** C'est pourquoi je vois la limite d'une ouverture très large des Autorisations Temporaires d'Utilisation, même si je comprends bien qu'il faut un accès général et équitable sur le territoire. **Arrivé à ce stade critique de la maladie, il m'apparaît raisonnable de confier la prise en charge de l'échec thérapeutique à des médecins expérimentés.**

- Ma deuxième remarque concerne les nouvelles molécules. Quelle que soit l'efficacité d'une nouvelle molécule, son mode d'action, etc., on sait très clairement que **dans cette situation d'échec la solution n'est pas une nouvelle molécule, mais une combinaison de molécules existantes ou de plusieurs nouvelles molécules. C'est là qu'est l'enjeu.**

Comment concrétiser la proposition que vous faites au TRT-5, qui m'apparaît raisonnable, d'une phase III-b de tolérance, à partir du moment où l'Autorisation Temporaire d'Utilisation ad hoc se donne les moyens de recueillir correctement les données de tolérance ? Il y a un effort à faire sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation.

Il faut aussi s'interroger sur les moyens de mettre en place des essais où l'on pourrait avoir accès à plusieurs nouvelles molécules. C'est le positionnement qu'ont pris l'Agence et l'ANRS, et je rejoins là la problématique des essais Puzzle.

(1) Action coordonnée sur les essais cliniques de l'ANRS.



Ces essais permettent de travailler à ce stade très difficile où les laboratoires s'interrogent encore sur le devenir de telle ou telle molécule et où les patients ont besoin de la combinaison de ces nouvelles molécules, et où il faut donc un partenaire indépendant de l'industrie. Mais il faut que ces essais débutent avant l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, ce qui laisse une fenêtre extrêmement limitée.

Que personne ne sorte d'ici aujourd'hui en disant que LA nouvelle molécule miracle permettra de résoudre cette situation d'extrême échec. Il en faudra plusieurs associées.

- Troisième remarque : il faut avoir de nouvelles idées pour ces patients en échec et pas seulement se focaliser sur le problème des antirétroviraux. Finalement ce qui compte, c'est de parvenir à un certain niveau de CD4 qui mettra ces patients à l'abri d'infections opportunistes et de la survenue d'événements cliniques. La stratégie jusqu'à présent était de combiner de nouvelles molécules antirétrovirales entre elles pour peser sur la charge virale et faire remonter les CD4. Mais des essais ont montré que chez une petite catégorie de patients qui contrôlaient assez bien la réplication virale, l'IL-2 pouvait jouer un rôle d'initiateur de remontée des CD4 et faire gagner du temps dans une période critique. Le dogme actuel est d'utiliser ces molécules à charge virale contrôlée, mais **dans des situations aussi dramatiques que celles que nous envisageons, les nouvelles approches thérapeutiques pourraient inclure l'IL-2 et d'autres immunomodulateurs en expérimentation.**

François Boué, Hôpital Antoine Béchère, Clamart : En ce qui concerne l'accès précoce aux nouvelles molécules, il faut bien se rendre compte de ce sur quoi nous pouvons influencer, en tant que cliniciens ou associatifs au niveau français. Il est clair qu'une molécule sera accessible par une Autorisation Temporaire d'Utilisation, un essai Puzzle, ou la commercialisation, **seulement au moment où l'industriel aura décidé qu'il est prêt pour l'enregistrement de son médicament.** Il faut donc faire en sorte qu'il se sente prêt pour l'enregistrement le plus vite possible. Sur le développement général du médicament, nous sommes souvent impuissants ; l'Europe ne peut pas grand-chose aux plans de développement qui sont américains, et qui malheureusement se font de plus en plus aux Etats-Unis. Cependant, nous essayons encore d'avoir des centres d'investigation en France. Je rejoins Jean-François Delfraissy sur le fait que les patients en échec doivent être suivis dans les centres d'investigation qui ont des nouvelles molécules.

C'est l'industrie pharmaceutique qui décide de l'accessibilité des nouvelles molécules. Mais nous pouvons intervenir au niveau européen : en effet, **la politique européenne du médicament est en cours de révision en vue de favoriser la compétitivité de l'industrie pharmaceutique en Europe. Il faut savoir que cette réforme n'est pas faite dans une optique de santé publique,** ce qui pose problème. Les associations ont un rôle de garde-fou à jouer : il

faut vérifier que l'accès aux médicaments et les besoins en santé publique sont bien pris en compte dans les nouvelles politiques du médicament, ce qui n'est pas le cas pour l'instant. Actuellement, ce sont les besoins de l'industrie pharmaceutique qui sont pris en compte. Ceci dit, il peut y avoir des intérêts convergents dans la mesure où l'Europe essaie de favoriser l'enregistrement précoce des médicaments pour que les industriels puissent venir en Europe aussi vite qu'aux Etats-Unis.

L'inconvénient de l'enregistrement précoce est qu'on a moins de notions sur la toxicité et le devenir à long terme du médicament. Si nous voulons favoriser les enregistrements précoces, il faut que le CPMP⁽²⁾ exige des études ultérieures, ce qu'on appelle des « commitments » (engagements) : il faut que l'industrie s'engage à mener à bien une série d'essais d'efficacité, de tolérance à long terme et d'interactions médicamenteuses. Il faut que les nouveaux médicaments puissent être positionnés dans une stratégie thérapeutique, ce qui suppose que la firme présente des études de stratégie et de tolérance. **Il faut donc trouver une balance subtile entre l'enregistrement très précoce, avec peu de données et sur une indication limitée, et la possibilité d'obtenir davantage de données à plus long terme.** Il faut pour cela une collaboration étroite avec l'industrie, l'Agence française et l'Agence européenne. Il faut aussi que le CPMP se donne les moyens de mettre au point les « commitments », ce qui constitue un gros travail, et de gérer les accès précoces de type Autorisation Temporaire d'Utilisation au niveau européen.

Philippe Duneton, directeur de l'AFSSaPS : Je souhaite revenir sur les propositions du TRT-5 sur l'accès précoce. Il est très difficile de donner une perspective simple après ce qui vient d'être dit.

Nous pouvons constater aujourd'hui que plusieurs dispositifs complémentaires en France permettent un accès au produit pour les patients, dans la mesure où ce produit existe. C'est une situation très particulière due à l'implication de Jean-Michel Alexandre qui a relayé cette exigence, cette approche française au niveau européen. La mise en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) est une invention de l'Agence française à l'époque qui a permis que ces médicaments soient pris en charge. Ce n'est pas une situation fréquente en Europe. Il faut une articulation entre les essais et l'accès compassionnel à plusieurs niveaux. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation permet l'accès au médicament pour le patient qui en bénéficie. Cependant, cela ne doit pas se faire au détriment des essais cliniques thérapeutiques,

(2) Le CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products, est le comité européen chargé d'évaluer les médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché.

nécessaires à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Il faut aussi favoriser des essais tels que ceux promus par l'ANRS – c'est le souhait et la volonté de l'Agence depuis de nombreuses années. De fait, une collaboration existe, nous y veillons, et nous sommes même sous la pression des associations.

Mais en amont de tout dispositif, il faut un produit accessible et disponible. Quelques réflexions à ce sujet : d'abord il est important que certains industriels continuent à s'impliquer pour développer des produits dans le domaine du sida. Plus il y aura d'industriels investis dans ce champ, plus nous aurons de chances de disposer de nouvelles molécules. Il faut être exigeants vis-à-vis des industriels, mais il faut aussi les encourager à investir dans la recherche.

Une fois l'industriel engagé dans ce processus, il existe des dispositions réglementaires qui permettent une évaluation précoce. Des exigences – dites « commitments » – en matière de pharmacovigilance sont absolument nécessaires. La difficulté principale est de mettre en place un essai de tolérance pour les personnes en échec thérapeutique, parallèlement aux essais cliniques. La capacité de production à un stade précoce de développement est aussi une question épineuse. De façon objective, certains produits sont effectivement difficiles à mettre en production. Par exemple, en dehors du sida, il y a des médicaments commercialisés qui présentent régulièrement des ruptures d'approvisionnement. Je pense en particulier à certains produits issus des biotechnologies. Le problème de la montée en charge de la production peut se poser aussi. Mais les aspects financiers sont décisifs : c'est une décision stratégique de prévoir X% de production en plus pour couvrir les besoins dans les essais indispensables, mais aussi dans des essais qui complèteraient les données de pharmacovigilance tout en donnant un plus large accès au médicament pour les patients qui en ont un besoin vital. De ce point de vue, il y a probablement toute une réflexion à ouvrir mais il n'y a pas de solution miracle ; ces contraintes particulières font que cette discussion doit être menée avec chaque firme, au cas par cas.

Emmanuelle Wargon, cabinet du Ministre de la Santé (3) :

Je m'occupe des aspects économiques de la politique du médicament au cabinet de Bernard Kouchner. C'est vrai que les intérêts des industriels et de la santé publique ne sont pas convergents, ce qui est normal, et la question est de réussir à les concilier. **Les entreprises s'intéressent de plus en plus au marché américain et de moins en moins au marché européen.** Face à ce constat, la Commission européenne a mis en place un groupe de travail qu'elle a appelé le G10 et qui regroupe 5 ministres, 4 industriels et 2 représentants de patients. Le ministre français est Bernard Kouchner, pour l'Angleterre et l'Allemagne ce sont les ministres de la Santé, et pour la Suède le ministre de l'Industrie. Du côté industriel, nous avons le PDG de Boehringer Ingelheim, un représentant de GSK et des représentants de l'industrie du générique.

Pour finir il y a deux représentants des patients. Ce groupe avait initialement pour vocation à réfléchir uniquement à la façon dont on pourrait attirer l'industrie pharmaceutique en Europe. Mais la Commission s'est rendue compte qu'elle ne traitait que la moitié du problème, et a souhaité intégrer les aspects de santé publique dans ce groupe de réflexion, ce qui explique l'arrivée des ministres de la Santé. **Le thème de réflexion a finalement été « implantation de l'industrie en Europe et accès des patients aux innovations thérapeutiques ».** La manière dont ce groupe s'est structuré est assez significatif des termes du débat.

Dans le sida, les préoccupations de santé publique et l'intérêt industriel se rejoignent assez largement puisque de nombreux laboratoires font de la recherche sur le sida, et que leur intérêt est de mettre sur le marché leur produit aussi vite que possible. Bien sûr, toutes les questions qui ont été évoquées tout au long de la journée se posent : à partir de quel moment peut-on accepter de donner ces médicaments à des patients ? Dans quelles conditions de contrôle ? Sous forme d'essai ou de compassionnel ? Mais au moins les préoccupations sont convergentes, ce qui n'est pas le cas dans tous les domaines thérapeutiques. Il y en a beaucoup dans lesquels l'industrie n'a aucune raison économique de s'engager, et c'est une préoccupation des pouvoirs publics de les y attirer.

La question, pour l'accès compassionnel, est d'inciter les firmes à fournir les produits. La question de la production est directement liée à leur implantation en Europe. Il est plus facile pour nous d'obtenir d'un industriel qu'il fournisse un médicament s'il est produit sur le sol européen. Quand on dit que l'intérêt industriel s'oppose à la santé publique, sur ce point au moins ce n'est pas tout à fait exact.

Il ne faut pas prendre les industriels un à un mais essayer de raisonner globalement ; actuellement on se trouve face à Roche et Boehringer, mais la prochaine fois, on se trouvera face à d'autres laboratoires. Il est de la responsabilité des pouvoirs publics de discuter globalement avec l'industrie. Nous le faisons sur le plan européen au sein du G10. Nous le faisons aussi au plan français puisque nous avons un accord sectoriel entre l'état et le SNIP(4). Cet accord vient à échéance à la fin de l'année, il sera renégocié, et l'une des clauses de cet accord pourrait concerner le comportement des laboratoires face à la mise à disposition précoce des nouveaux médicaments.

Les laboratoires qui développent des produits extrêmement prometteurs pour des patients en situation d'échec thérapeutique dans le sida et éventuellement dans d'autres pathologies pourraient conclure avec l'Etat un accord précisant que dans certaines conditions ils s'engagent à essayer de fournir du produit.

Cela nous amène aux questions économiques. Au-delà du choix entre essais et Autorisations Temporaires d'Utilisation se pose aussi **la question de « qui paye ? »** En général, un essai est payé par le promoteur, dans le cas qui nous occupe par l'industrie, et le produit mis à disposition dans un essai est gratuit. En revanche dans une ATU, le produit est souvent

(3) Depuis, Emmanuelle Wargon a quitté le ministère pour l'AFSSaPS.

(4) Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique.



payant, même s'il est parfois gratuit pour les ATU nominatives, beaucoup plus rarement pour les ATU de cohorte. **L'une de nos préoccupations est le prix des médicaments en ATU.** C'est une situation complexe. D'un côté, le produit doit être mis à disposition le plus vite possible parce que pour les patients c'est une question de jours ou de semaines, mais de l'autre, plus on accepte rapidement les conditions du laboratoire et plus a posteriori il est difficile de revenir sur le prix qui a été accepté. Or parfois, les populations de patients qui à moyen terme ont vocation à obtenir le produit sont importantes, et on ne sait plus comment financer.

Nous avons un projet de décret sur la rétrocession hospitalière pour les médicaments délivrés à l'hôpital mais consommés en ambulatoire et payés par les caisses d'assurance maladie. Pour l'instant, ces produits avec AMM ou sous ATU sont à prix libres, c'est-à-dire que le laboratoire fixe le prix et l'assurance maladie le rembourse avec une marge de rétrocession. Nous envisageons la possibilité dans certains cas exceptionnels de permettre aux pouvoirs publics de négocier les prix de ces produits, soit après l'AMM, soit même au moment de l'ATU. L'industrie nous prévient que nous allons perdre du temps et tuer la souplesse des ATU. Mais il y a un équilibre à trouver, dû à la nécessité pour les finances publiques de négocier les prix simplement pour pouvoir acheter plus de molécules, et pour pouvoir payer les suivantes. De l'autre côté, il y a la **nécessité d'un accès rapide avec un laboratoire en situation de monopole qui nous dit « le prix c'est tant, et de toutes façons, j'arrive à peine à produire, donc si vous n'acceptez pas, d'autres patients auront le médicament ».**

A propos du prix des médicaments

Emmanuel Trénado : Pour ce qui concerne le prix, on est quand même globalement choqué de voir ces augmentations parfois inconsidérées. Par exemple, le prix du médicament Viréad (un nucléotide) est deux fois le prix d'un médicament d'une classe équivalente. **Cela nous inquiète car certaines pharmacies hospitalières sont réticentes à prescrire ce produit à cause du prix.** Bien sûr, il ne faut pas que la négociation retarde la mise à disposition, donc la situation est compliquée, mais encore une fois il n'y a pas assez d'exigences vis-à-vis de l'industrie : **nous sommes toujours soumis à son bon vouloir.** C'est pour cela que nous sommes aujourd'hui dans une impasse dont il sera difficile de sortir. Notre position en tant que représentants des patients est de demander que tout soit fait pour que le besoin des patients soit satisfait. Nous ne pouvons pas dire autre chose que « on a besoin de produit, on a besoin qu'il arrive vite » ; nous ne pouvons pas nous entendre dire qu'il n'y a pas de produit ou qu'il est trop cher.

L'un des intervenants : Depuis quelques années, il y a en France un manque de clarté totale sur la façon dont les prix sont établis. J'ai le sentiment que les règles du jeu ne

sont pas totalement fixées. Est-ce qu'on pourrait envisager de fixer un prix de démarrage qui serait ensuite révisé en fonction de ce que le médicament a réellement apporté ?

Emmanuelle Wargon : Le problème est que personne ne fixe le prix. Il y a deux circuits en parallèle, celui des médicaments de ville et celui de l'hôpital. Pour les médicaments classiques délivrés par les officines en ville, le système est assez perfectionné :

- la Commission de transparence fixe le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), c'est-à-dire son évaluation de l'utilité relative du produit par rapport aux produits existants,
- ensuite le Comité économique des produits de santé qui regroupe toutes les administrations concernées négocie avec le laboratoire sur la base de cet avis scientifique. Le prix dépend de la supériorité ou non du nouveau produit par rapport au comparateur.

Ce système fonctionne bien, mais ne s'applique pas à l'hôpital. Les centres hospitaliers ont un budget global qu'ils gèrent au mieux. Ceci fonctionne assez bien pour les médicaments courants. **Mais on atteint la limite avec les médicaments d'exception, chers, sous monopole, ou les médicaments nouveaux.** Quand de surcroît ces médicaments sont négociés et achetés par les hôpitaux, mais payés par les caisses de Sécurité Sociale parce qu'ils sont rétrocédés, on arrive à une aberration : plus personne n'est responsable du prix, alors même qu'il est payé par la Sécurité Sociale.

Nous avons un projet de décret pour que ces produits entrent dans le système de négociation classique du Comité économique des produits de santé. Mais ce débat doit faire intervenir les associations de patients parce que l'industrie prétend que cela se fera au détriment de l'accès aux médicaments. Evidemment dans la négociation le facteur temps est important, l'industrie peut renâcler à mettre sur le marché français un médicament à un prix donné, ce qui rend la négociation difficile...

Le laboratoire aura toujours la possibilité de refuser de vendre à un prix imposé. On ne peut pas obliger un laboratoire à mettre un produit sur le marché, et comme il s'agit de médicaments qui sont tout nouveaux, voire encore en développement, et qu'il existe des problèmes de production, il est très facile pour le laboratoire de dire « dans ces conditions, le marché français n'est pas ma priorité, je reviendrai dans deux ans ».

Question : Nous parlons là d'un problème précis, le VIH, mais on peut discuter les prix puisqu'on a des moyens de pression.

Emmanuelle Wargon : La négociation se fait entre le laboratoire concerné et le Comité économique sur l'ensemble de leur gamme, les produits VIH sont à réintégrer dans la négociation globale. Le problème est lié au fait que **le laboratoire sait que le Comité cédera car il ne peut accepter de longs délais.**

Commentaire : Prenons l'exemple d'un produit qui intéresse Roche et les patients VIH : le Rituximab est un monoclonal très coûteux utilisé chez des patients VIH présentant un lymphome, et qui grève les budgets des hôpitaux. **Il avait une indication étroite, et suite à une extension d'AMM, le prix n'a pas été renégocié : ceci n'est pas acceptable** pour les hôpitaux et les médecins prescripteurs.

Emmanuelle Wargon : Il faut utiliser le nouveau Code des marchés publics, qui permet aux hôpitaux de se regrouper pour créer des groupements d'achats, en vue d'une négociation globale de rééquilibrage des prix. Mais c'est une procédure lourde et pas encore très efficace

Maxime Journiac : Actuellement, avec des développements plus rapides et des essais plus courts, les prix augmentent continuellement, et j'aimerais que les nombreux représentants des laboratoires ici présents nous en expliquent la raison. **Qu'est-ce qui motive la fixation des prix dans les Autorisations Temporaires d'Utilisation ?** Par exemple comment a été fixé le prix de Kaletra quand l'ATU a été obtenue ? Deuxième question à Philippe Duneton : sur ces deux dernières années, a-t-on conduit des études macro-économiques permettant d'évaluer le bilan entre le coût des ATU et le gain procuré sur les hospitalisations ? Pour rappel, lors de l'arrivée des antiprotéases, des études américaines ont montré que pour chaque dollar investi dans une trithérapie, 3 dollars étaient économisés en hospitalisation.

Marie-Pierre de Béthune : Travaillant à la recherche sur les molécules chez Tibotec, je ne suis pas compétente pour discuter des prix. Cependant, nous avons prévu l'accès compassionnel dans notre plan de développement, ce qui signifie suffisamment de produit disponible dans notre plan de production. Nous nous y engageons.

Daniel Vittecoq : Bien entendu je n'ai aucune légitimité pour parler de cela, sauf en temps que chef de service hospitalier, car le prix du médicament intervient lourdement dans notre gestion. Revenons sur l'exemple du ténofovir, qu'il faut comprendre. Une petite compagnie, Gilead, met au point un produit coûteux anti-CMV, le Cidofovir, qui malgré un index thérapeutique très étroit obtient son AMM compte-tenu des besoins. Quand le marché s'effondre, Gilead investit dans l'adéfovir, nucléotide anti-VIH dont le développement n'aboutit pas pour des problèmes de toxicité majeurs. Ce médicament trouvera un débouché dans le traitement de l'hépatite B. Mais pour la mise au point du dernier produit qui lui reste dans le VIH, le ténofovir, le laboratoire demande logiquement une forme de soutien financier pour continuer. Pour les actionnaires du laboratoire, il y eu suffisamment d'argent perdu. J'ai aussi parlé de Chiron pour l'interleukine, qui a subi des pertes à prendre en compte.

Enfinement pour le long terme, les nouvelles molécules doivent être disponibles, même à coût élevé, mais il faudra faire des économies ailleurs. Il y a beaucoup de prescriptions mal faites, qui ne sont pas censurées, et pour lesquelles les CISIH se sont totalement désinvestis de leur rôle depuis bien longtemps. Je crois qu'il faut dissoudre ces CISIH. S'ils ne prennent pas leurs responsabilités, arrêter permettrait des

économies de gestion de service afin de payer une nouvelle molécule. C'est une réflexion personnelle.

Philippe Duneton : Effectivement, l'Agence du Médicament n'a aucune compétence en matière financière : les décisions sur les bénéfices / risques des médicaments doivent être absolument séparées de la question du financement, même si celle-ci est importante. Il faut garder ceci en tête.

Les ATU ont permis un accès extrêmement précoce aux antiprotéases en France en 1996, chacun ici s'en rappelle. Cela a eu un impact majeur sur la santé des malades et des conséquences positives, qui ont été analysées par le DMI2 au travers d'études réalisées sur les deux années suivantes.

Quoiqu'il en soit, la discussion du prix des nouvelles molécules en ATU doit obéir à des considérations économiques négociées globalement entre le ministère et les laboratoires. Mais il faut se rendre compte que les produits nouveaux seront très chers, et quand on raisonne sur les projections de prix, **on est très impressionné par les sommes qu'il faudrait dégager sur les prochaines années pour payer l'innovation.**

Eric, de Caen : J'ai été effaré quand mon pharmacien de ville m'a fait voir le prix des médicaments que je prends, Zérit et Videx ! Il faut renégocier, il faut mettre carte sur table, il y en a marre !

Shahin Gharakhanian, laboratoire Vertex : Je voudrais ramener le débat sur deux points intéressants. J'aurais voulu voir abordée aujourd'hui la prévention de l'échec thérapeutique : les industriels ont fait l'effort d'améliorer la galénique des médicaments de nouvelle génération. Mais il y a une dimension qui n'a pas été abordée, ce sont les outils pharmacologiques pour mieux prescrire. L'utilisation de l'ensemble de ces outils pourrait permettre de faire baisser la prévalence des échecs, ce qui est un objectif important. Les industriels ont mené une réflexion là-dessus, que vous pourrez consulter dans un des prochains numéros de AIDS.

Quant à l'inégalité de la recherche entre Europe et USA en matière de conception de médicaments, cela reste matière à débat. Le faible nombre de sociétés de biotechnologie en France, alors que les chercheurs français sont si nombreux aux USA, demeure un problème dépassant largement les compétences réunies ici.

Enfin, en tant qu'industriel, je voudrais souligner les difficultés actuelles de développement des médicaments innovants, dont la conception et les difficultés techniques de production ne peuvent se comparer à celles des médicaments des premières générations.

Bruno Spire : Je voudrais qu'on revienne sur l'accès aux molécules et à la proposition du TRT-5. Sans se laisser effrayer par l'aspect innovant, voire contraignant de notre proposition, nous demandons qu'aux essais de phase III soient associés des essais de phase IIIb de tolérance.

Quels que soient les problèmes rapportés aujourd'hui par les industriels, on constate que l'ANRS rencontre de grosses difficultés à obtenir les molécules nécessaires à ses essais Puzzle, que la décision délibérée de retarder la production du T-20 nous a placés dans une situation intenable...



On rencontre également des réticences de la part des industriels à mettre en place des essais de phase IV, comme nous l'avions déjà constaté à la journée du TRT-5 l'an dernier. Par ailleurs, au-delà de la complexité de production des nouveaux produits, on n'a constaté aucune baisse de coût pour les médicaments à production « simple », comme l'AZT ou la ddl. Enfin, l'industrie retarde constamment la négociation sur les prix : prenons l'exemple du Ziagen, qui n'est toujours pas dispensé en ville, soi-disant pour des questions de toxicité, mais aussi parce qu'il faudrait re-négocier le prix... Et tout le monde accepte cette situation. On se demande alors où est la volonté politique de nos gouvernants dans leur positionnement vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Nous faisons partie de l'Europe, indispensable aux laboratoires tant pour leurs essais que pour leur marché. La France doit convaincre ses partenaires de défendre une politique de santé publique à l'échelon européen.

Emmanuelle Wargon : Pour ce qui concerne le coût, le Comité économique a inauguré un nouveau type d'accord avec des laboratoires : le prix initial élevé correspond à ce qu'ils demandent, mais il est assorti d'un calendrier de baisse des prix commençant dès l'arrivée sur le marché. Cet accord a été initié en juillet dernier avec une classe de médicaments appelée Cox2, avec des baisses programmées de -15% à 3 ans et de -30% à 5 ans. Les laboratoires semblent accepter l'idée qui leur garantit un calendrier prévisionnel de révision des prix plutôt qu'une décision autoritaire du gouvernement.

Sans rentrer dans le jeu des laboratoires, il est vrai que l'amortissement d'un médicament est un peu long. Par ailleurs, la situation en France est compliquée par le souci du ministre Bernard Kouchner de se faire le porte-parole de l'accès aux trithérapies dans les PVD : quand la France demande un accès à prix coûtant au Sud, la négociation passe souvent par l'acceptation de prix élevés au Nord.

Si les contraintes sont trop importantes, les laboratoires peuvent décréter qu'ils se passeront de l'Europe. Ce rapport de force peut être dangereux pour l'arrivée des nouvelles molécules en Europe, car le marché nord-américain peut suffire pour le lancement de nouveaux médicaments. L'acceptabilité de ce risque est à évaluer ensemble. Au plan européen, où rien n'existait sur le compassionnel, on trouve une proposition dans la révision. Celle-ci n'est pas très ambitieuse et relève plus de l'incitation que de l'obligation. Ce texte passera au parlement européen où les parlementaires français pourront saisir l'occasion de porter d'autres propositions, notamment des essais de phase IIIb de tolérance en parallèle à l'accès compassionnel. Ceci est clairement une question européenne.

Eric Abadie : Revenons sur les problèmes de la phase IIIb ou de la phase IV, qui sont importants. Le comité des spécialités pharmaceutiques est parfaitement convaincu qu'il faut mettre sur le marché les médicaments à bénéfices thérapeutiques importants au plus vite.

Pour les effets indésirables, on peut demander à la firme de prolonger les essais avant l'AMM pour accumuler des données et également de les continuer après. Pour aller plus loin, il faut demander aux compagnies de mettre en place une politique de prise en charge du « risque thérapeutique » : nous y réfléchissons au niveau européen. On se rend particulièrement compte au niveau européen des difficultés de gestion du risque pour les médicaments en accès précoce au rapport bénéfice/risque incertain.

Commentaire : Dans le processus de libéralisation de l'ensemble de l'économie, dont la santé n'est pas exclue, l'industrie pharmaceutique est une des industries les plus rentables. Pour que les actionnaires puissent gagner 15%, voire 18% sur leur investissement, les grosses compagnies multinationales multiplient les fusions et les acquisitions stratégiques, en dehors de raisons techniques. Entamer une réflexion sur les négociations avec ces laboratoires sans considérer que nous faisons face à un problème économique général est illusoire.

Par ailleurs, je m'adresse au TRT-5 pour que vous me réexpliquiez la différence entre un essai de tolérance et une ATU de cohorte. Dans l'ATU de cohorte, on regarde la tolérance et non pas l'efficacité. Alors quelle est la différence ? Est-ce parce que le financeur de l'ATU est la Sécurité Sociale, alors que dans un essai c'est l'industriel ?

Emmanuel Trénado : L'ATU de cohorte est en fait une pré-AMM pour un médicament dont on connaît l'indication avec un RCP rédigé. Nous parlons du véritable compassionnel qui passe par l'ATU nominative, où le médicament est distribué au cas par cas. Par exemple, nous risquons probablement de voir Boehringer refuser l'ATU nominative de tipranavir et demander l'ATU de cohorte fin 2003. Ce que nous demandons, c'est la mise à disposition des médicaments pour répondre aux urgences thérapeutiques par une ATU nominative.

Didier Lestrade : Je reviens sur l'argent. Au TRT-5, on n'aborde que rarement la question du prix des produits. Mais aujourd'hui l'atazanavir est à un prix complètement obscène, sans explication rationnelle. Le fait de payer aussi cher ces médicaments conduira fatalement à nous refuser des budgets pour d'autres problèmes très importants comme par exemple les lipoatrophies.

Le sentiment d'échec que nous ressentons à propos de l'impasse thérapeutique est lié au fait que ni l'Etat, ni les associations n'arrivent à faire pression sur les laboratoires, ce qui est extrêmement préoccupant. Quant à l'idée que l'Europe doit payer pour l'Afrique, ce n'est qu'une décision unilatérale de l'industrie pour justifier sa politique.

A propos du T-20

Un homme du laboratoire Roche : Je voudrais féliciter les organisateurs pour la qualité de cette réunion

qui a permis de mettre en évidence un certain nombre de choses qui nous séparent. Mais je ne peux que regretter qu'un seul laboratoire ait été désigné comme le diable absolu. Il nous a été beaucoup reproché d'avoir pris trop tard la décision de produire de façon industrielle, c'est totalement faux. Nous avons pris la décision de mettre en route une usine neuve pour un procédé inconnu sur une molécule inconnue, en fin de phase II, je ne connais aucun laboratoire qui a fait un tel investissement.

Emmanuel Trénado : On produit des peptides depuis longtemps !

Roche : Les procédés sont complètement différents. C'est un investissement considérable, chiffrable en millions de dollars pour des quantités de 3 à 5 tonnes, on ne peut donc pas dire que nous n'investissons pas sur le plan industriel. Et je reprends la proposition qui a été faite par le TRT-5 car en définitive c'est exactement ce que nous faisons : nous avons à l'heure actuelle un essai clinique d'enregistrement pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, auquel nous avons ajouté un essai de tolérance ouvert, l'essai 305.

Emmanuel Trénado : Limité à 30 patients en France !

Maxime Journiac : Vous ne pouviez pas ouvrir un accès compassionnel mondial avec 450 places, c'est pour cela que vous avez décidé de faire cet essai.

Roche : Comme je viens de vous le dire la production est en train d'augmenter. Je voudrais terminer sur les prix, les différents exposés vous permettent de comprendre pourquoi c'est cher. Les moyens techniques de modélisation pour trouver de nouveaux médicaments sont très coûteux, même si grâce à ces outils informatiques, on peut cribler aujourd'hui en un jour autant de molécules qu'en un an autrefois.

Une précision pour revenir sur la négociation du prix : elle intervient lorsque les médicaments vont passer en ville. Et

la renégociation du prix peut avoir lieu en permanence, en fonction des quantités de produit vendues.

La prévention de l'échec thérapeutique

Joël Cléaud, Aides : C'est une remarque à propos de la prévention de l'échec thérapeutique. Le traitement doit être personnalisé, aussi bien vis-à-vis du VIH, ce qui est fait aujourd'hui, que de la personne qui en est porteuse. Il faut travailler sur la recherche d'efficacité combinant l'effet du traitement et la qualité de vie optimale pour la personne qui ne doit jamais être oubliée. Bien souvent, seul le bilan biologique VIH est pris en compte par certains médecins, alors que l'ensemble du ressenti et des effets secondaires, fondamental pour la réussite au long terme du traitement, n'est pas considéré.

L'un des intervenants : Nous devons tous faire des efforts, moi le premier. Je m'en tiens encore souvent aux résultats de CD4 et charge virale, or c'est aussi aux malades à s'exprimer et ils sont un certain nombre à le faire. D'autres, pour diverses raisons, n'ont pas les moyens de s'exprimer, or l'acte de décision thérapeutique doit maintenant être partagé, pas seulement par le prescripteur et le patient, mais aussi par une sorte d'intermédiaire, un médiateur thérapeutique, qui peut-être une infirmière, avec qui le patient pourra discuter plus à fond. J'y suis extrêmement favorable.

Et ailleurs ?

Un commentaire : Je viens de Belgique. Même si les prix sont élevés en France, en Allemagne ou ailleurs, la Belgique refuse de payer le même tarif. En Belgique, l'accès précoce n'existe pas. Bien au contraire, nous avons accès aux médicaments commercialisés plusieurs années après les autres pays. En ce moment, nous avons de gros problèmes pour avoir accès à Kaletra par exemple. Tant qu'on n'aura pas une loi européenne qui oblige vraiment à donner accès aux médicaments, rien ne changera dans notre pays. □