

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DES MALADIES LYSOSOMALES C.E.T.L.

Présidente

Dr Irène MAIRE
Laboratoire de Biochimie Pédiatrique
Hôpital Debrousse
29 rue Sœur Bouvier
69322 Lyon Cedex 05
☎ 04.72.38.57.04
Fax 04.72.38.58.84
E-mail : irene.maire@chu-lyon.fr

Vice-présidente

Dr Nadia BELMATOUG (CETG)
Service de Médecine Interne
Hôpital Beaujon
100 Bd du Général Leclerc
92118 Clichy
☎ 01.40.87.57.44
Fax 01.40.87.10.81
E-mail :
nadia.belmatoug@bjn.ap-hop-paris.fr

Secrétaires

Pr Thierry BILLETTE
Service de Neuropédiatrie
Hôpital Trousseau
26 avenue du Dr Netter
75012 PARIS
☎ 01.44.73.61.41
Fax 01.44.73.69.64
E-mail :
thierry.billette@trs.ap-hop-paris.fr

Dr Jérôme STIRNEMANN

Service de Médecine Interne
Hôpital Jean Verdier
Avenue du 14 juillet
93140 Bondy
☎ 01.48.02.63.85
Fax 01.48.02.63.61
E-mail :
jerome.stirnemann@jvr.ap-hop-paris.fr

Trésorier

Dr François FEILLET
Service de Médecine Infantile I
Hôpital d'Enfants, CHU Brabois
54500 Vandoeuvre les nancy
☎ 03 83 15 46 01
Fax 03 83 15 45 29
E-mail : f.feillet@chu-nancy.fr

Membres

Dr Ségolène AYME
Dr Nicole BAUMANN (CETI)
Dr Jacques BERTHELOT
Dr Christine BROISSAND
Dr Catherine CAILLAUD
Pr Brigitte CHABROL
Dr Isabelle CAUBEL
Pr Isabelle DURIEU
Dr Roseline FROISSARD
Dr Dominique GERMAIN (CETF)
Mme Delphine GENEVAZ
Dr Nathalie GUFFON (CETMPS)
Dr Bénédicte HERON
Pr Pierre KAMINSKY
Dr Olivier LIDOVE
Dr Pascale de LONLAY
Pr Catherine LUBETZKI
Pr Marc NICOLINO (CETP)
Dr Hélène OGIER
Pr Livia POENARU
Pr Jean Marie SAUDUBRAY
Dr Frédéric SEDEL
Dr Guy TOUATI
Dr Marie T. VANIER (CETNP et CETI)
Dr Marie VIDAILHET

Note sur les dysfonctionnements induits par l'interférence directe de l'industrie pharmaceutique sur la prescription médicale et/ou auprès des malades ou parents de malades dans les maladies de surcharge lysosomale

Les différentes actions tant françaises en faveur des maladies rares, qu'européennes en faveur des médicaments orphelins ont eu des effets extrêmement positifs en faisant connaître les maladies rares (dont les maladies de surcharge lysosomale) à un nombre croissant de cliniciens, en favorisant, par leur labellisation, l'identification de centres de référence au niveau national et en incitant les industriels à développer des thérapeutiques. Les maladies de surcharge lysosomale en ont tout particulièrement bénéficié puisque plusieurs nouveaux médicaments sont apparus sur le marché : enzymes recombinantes (thérapeutiques substitutives) et inhibiteurs de synthèse sont aujourd'hui une réalité.

Toutefois, à l'heure actuelle de nombreux dysfonctionnements apparaissent du fait de la concurrence industrielle agressive due à la dimension étroite du « marché » : pour l'ensemble de la France, 10 à 250 malades seulement par pathologie lysosomale justifient de telle ou telle thérapeutique (et parfois 2 firmes doivent se partager le même « marché ») et à l'importance des enjeux financiers pour couvrir les investissements de la recherche et du développement du médicament.

Le CETG puis le CETL : un essai de coordination et de réflexion au plan national sur la prescription médicale qui ne bénéficie pas du soutien officiel des autorités de Santé

La nécessité d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie de Gaucher et d'une évaluation objective par les prescripteurs eux-mêmes de la première thérapie enzymatique substitutive a été ressentie très rapidement. Ainsi dès l'apparition de la Cérédase (remplacée ultérieurement par Cérézyme) a été mis en place en 1992 le CETG (Comité d'Etude et de Traitement de la Maladie de Gaucher). Cette initiative a été suscitée par la demande du Professeur Claude Béraud de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés sous l'impulsion du Professeur Jean Marie Saudubray. Ce groupe de travail multidisciplinaire avait pour objectif de donner un avis sur les indications (quels malades traiter ou non ?), de proposer une prescription médicale homogène au plan national (modalités d'administration, fréquence des perfusions, proposition de doses d'attaque et d'entretien) et d'harmoniser le suivi clinicobiologique.

Secrétariat du CETL

Dr Jérôme STIRNEMANN, Service de Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy.
Tel : 01.48.02.63.85, Fax : 01.48.02.63.61, E-mail : jerome.stirnemann@jvr.ap-hop-paris.fr

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DES MALADIES LYSOSOMALES C.E.T.L.

L'avis de ce Comité était requis pour la prise en charge de ce médicament, alors sous ATU. Le groupe de travail a continué à fonctionner depuis cette date et, même lorsque le médicament a bénéficié d'une AMM, de nombreux médecins ont continué à adresser des courriers, des compte rendus et une masse d'informations est actuellement en cours d'exploitation par le CETG. Le Comité a rédigé un certain nombre de documents pour répondre aux objectifs initialement proposés. Enfin, des membres du CETG ont participé aux réunions du « European Working Group on Gaucher Disease » qui s'est réuni environ tous les deux ans depuis 1994 et permet d'échanger les expériences des divers centres européens impliqués dans la prise en charge de cette pathologie.

Depuis, de nouvelles thérapeutiques substitutives se sont développées pour d'autres maladies de surcharge lysosomale ainsi que des thérapeutiques basées sur des principes différents. Il est probable que l'on sera dans les années à venir devant une véritable «carte » où il faudra choisir la solution la plus adaptée à un patient donné à un moment donné de son évolution. La nécessité d'étendre le fonctionnement du CETG à d'autres pathologies lysosomales est donc apparue. C'est ainsi qu'a pris forme en 2004 le **CETL** (Comité d'Evaluation du Traitement des Maladies Lysosomales), **comité informel ouvert à tous ceux qui souhaitent y travailler**, qui repose sur la bonne volonté des praticiens impliqués dans la prise en charge de ces malades. Le CETL s'est fixé des buts très analogues à ceux du CETG. Outre les divers professionnels, est invité à ce Comité à titre d'observateur 1 représentant de la CNAMTS (qui ne souhaitait pas être membre actif) et plusieurs membres du CETL participent en tant qu'experts au Secrétariat National des Maladies Métaboliques Héritaires de la CNAM [dans le cadre de la 17^{ème} maladie :circulaire DSS-1C-DGS-DH-96-403 du 28/06/1996 qui a permis d'accélérer le remboursement et les prises en charge à 100% dans un cadre homogène]. Le CETL avait formulé la même requête auprès de l'AFSSAPS qui n'a pas donné suite à ce jour. Six groupes ont été mis en place : Traitements Innovants (CETI) , Traitement de la Maladie de Gaucher (CETG), Traitement de la Maladie de Pompe (CETP), Traitement des Mucopolysaccharidoses (CETMPS), Traitement de la Maladie de Fabry (CETF), Traitement des Maladies de Niemann-Pick (CETNP). Chaque groupe fait actuellement le point sur l'état des essais thérapeutiques et des traitements (sous ATU ou sous AMM), essaie de définir des consensus sur le traitement des malades : critères d'inclusion, modalités de suivi et d'évaluation, modifications de posologie au cours du temps, changements ou associations de traitements de principes complémentaires. Une journée d'information sur les travaux de ce groupe ouvert à tous ceux qui acceptent d'y travailler doit avoir lieu le 22 novembre 2005 à Paris.

Secrétariat du CETL

Dr Jérôme STIRNEMANN, Service de Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy.
Tel : 01. 48.02.63.85, Fax : 01.48.02.63.61, E-mail : jerome.stirнемann@jvr.ap-hop-paris.fr

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DES MALADIES LYSOSOMALES C.E.T.L.

Une démarche d'industriels concernés qui, sans s'opposer aux efforts du CETL, génère la confusion en orchestrant la formation médicale, en choisissant ou générant ses propres experts, voir parfois en s'adressant directement aux malades

- Certains laboratoires organisent des réunions d'information directement pour les malades en les invitant et en prenant en charge tous leurs frais. Dans ces réunions sont invités des experts de leur choix (ce qui est normal puisqu'ils financent).
- D'autres organisent des réunions d'information gratuites présentées comme des journées « nationales » et prennent totalement en charge les déplacements des cliniciens intéressés.
- Dans certains cas, les laboratoires ont demandé aux orateurs invités de « prévisionner » voire de modifier des diapositives, ont réalisé leurs propres résumés du symposium en sélectionnant certains aspects des exposés après avoir enregistré des conférenciers parfois à leur insu. C'est pourquoi certains membres du CETL, en particulier parmi ceux qui sont experts à la CNAM, ont décidé de refuser de s'exprimer dans ces conditions.

Certes, l'Industrie Pharmaceutique a fait plus et surtout avec plus de moyens que l'Université pour la connaissance des maladies rares traitables mais la situation actuelle devient confuse et souvent très délétère :

- Alors que des débats existent sur qui traiter et à quel moment, pour ces maladies très hétérogènes au plan clinique (certains malades ayant une maladie de Gaucher de type I resteront asymptomatiques toute leur vie, comme des études l'ont montré dans la population juive ashkénase), les experts invités sont très souvent ceux qui préconisent des campagnes de dépistage pour traiter de très jeunes enfants encore asymptomatiques, ou des conductrices très peu atteintes dans le cas de la maladie de Fabry,...Le choix de débiter un traitement coûteux et lourd qui devra être poursuivi à vie constitue un vrai problème (ni trop tôt, ni trop tard pour éviter des lésions irréversibles), qui nécessite une réflexion ouverte avec des débats contradictoires tels qu'essaie de le faire le CETL. Dans le contexte d'experts invités ne reflétant qu'une position, la demande des malades ou de leurs parents devient très difficile à gérer par les prescripteurs.
- Pour les cliniciens non spécialistes, il est extrêmement difficile de se forger une opinion, devant une information dite « scientifique » qui choisit de ne mettre en lumière que certains aspects des données fondamentales qui sous-tendent les développements thérapeutiques et donne parfois pour prouvées de simples hypothèses. L'industrie n'hésite pas non plus à transformer en « expert » un clinicien qui n'a l'expérience de quelques malades. L'étude critique de la littérature (« Evidence based medicine ») est également sujette à caution (cf l'enquête de la revue Nature du 20 octobre 2005).

Secrétariat du CETL

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DES MALADIES LYSOSOMALES C.E.T.L.

- Les laboratoires de biologie commencent à recevoir des prescriptions d'analyse de cliniciens (pour le diagnostic de celles de ces affections qui sont traitables) indiquant à la place des renseignements cliniques habituellement fournis que l'analyse est faite à la demande d'un industriel.

La part qui revient dans ces diverses initiatives à des politiques générales des industriels et à l'agressivité de commerciaux locaux est parfois difficile à démêler

Pour les cliniciens experts, quelle que soit leur honnêteté et leur volonté d'impartialité, toute invitation acceptée ou refusée devient synonyme de « conflit d'intérêt » (le CETL demande à tous ces membres une déclaration, à la disposition de tous qui souhaitent les consulter, des aides que lui ou son institution reçoivent des firmes, le plus souvent dans le cadre de fichiers de suivi post AMM ou d'essais cliniques). Cette situation explique la réticence de certains membres du CETL à accepter certaines invitations, même si la politique de la chaise vide me paraît comporter aussi ses risques. De plus, tous les experts ont forcément une opinion qui reflète leur réflexion et leur expérience personnelles. Même dans les réunions scientifiques internationales, les orateurs ou modérateurs suscitent de plus en plus fréquemment des critiques quant à leur indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et tous les experts ayant à des degrés divers (essais cliniques ou activités de conseil parfois rémunérées) collaboré avec une ou plusieurs firmes sont forcément (parfois à juste titre) suspects. La littérature internationale présente les mêmes écueils et la très grande majorité des publications internationales doit être actuellement regardée avec un regard très critique (voir l'enquête de la revue Nature du 20 octobre 2005).

Malgré ces difficultés, **le CETL est conscient de la nécessité d'une collaboration avec les industriels** et il existe une réelle volonté de les associer autant que possible aux efforts du CETL. Le dialogue est possible et souhaitable à condition d'être ouvert et de ne pas viser à l'élaboration d'une pensée unique. Mon propos n'est pas de polémiquer stérilement, ni de faire de procès d'intentions aux uns ou aux autres. Je voulais attirer l'attention de tous sur les difficultés de la situation actuelle pour que chacun puisse déterminer son attitude en toute connaissance de cause. **Les bonnes volontés de tous (praticiens, chercheurs et industriels) sont nécessaires pour essayer de progresser ensemble et la mise en place des Centres de référence offre une opportunité unique.**

Il reste néanmoins des problèmes difficiles et urgents à résoudre:

- **La multiplicité des fichiers** : Il existe une anarchie des fichiers de malades : pour la maladie de Gaucher (fichiers privés : fichier Genzyme, "Observatoire" Actelion en développement; fichier indépendant en

Secrétariat du CETL

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DES MALADIES LYSOSOMALES C.E.T.L.

développement par le groupe Gaucher du CETL qui prend en compte les centres de référence et les demandes de l'INVS, sans compter les réflexions de fichier international de GOLD « Global Organisation for Lysosomal Disease », pour la maladie de Fabry (2 fichiers privés : fichier Genzyme, fichier Fos de TKT/Shire se répartissent les malades français, sans compter le projet GOLD),....J'espère qu'un espoir existe pour une politique nationale de ces fichiers, qui devraient permettre une approche plus exhaustive des malades français.

- **Les guides de bonne pratique demandés aux Centres de Référence** devraient éviter certaines anarchies actuelles dans la prescription et le CETL qui fédère les membres des Centres de Référence déjà labellisés devrait offrir un cadre élargi où tous les cliniciens qui le souhaitent, ont leur place.
- **La possibilité de promouvoir des essais protocolisés** (extensions d'AMM, études de baisse ou d'espacement des doses chez les malades stabilisés, associations de médicaments dont les principes sont différents,..) se heurte au problème central du financement quand la firme juge l'extension du « marché » non rentable, ce qui conduit parfois à des prescriptions anarchiques inexploitable au plan scientifique.
- **La formation médicale de moins en moins indépendante**

Sans un soutien affiché des autorités de santé (HAS, CNAMTS,...) qui doivent se positionner clairement et des universités (pour la formation médicale), sans une volonté forte d'indépendance des prescripteurs (pour une prescription cohérente qui n'exclut en rien la collaboration avec les industriels mais sur la base d'un partenariat clair) et la rédaction rapide de fiches d'avis d'experts (qui doivent faire partie des objectifs prioritaires des Centres de Référence); la puissance de moyens des industriels leur laissera le champ libre pour assurer la formation médicale en invitant chacun les experts de leur choix, voire en suscitant de nouveaux si elles n'en ont pas qui leur agréent. Dans ce contexte la liberté de prescription devient une illusion et même le débat scientifique est perturbé. Le danger de ces dérives a déjà été largement souligné par le Président et le Directeur de la Haute Autorité de Santé (Entretiens du 26/01/2005 de Mrs Laurent Degos et Alain Coulomb dans « le Monde »). L'exemple des traitements des maladies de surcharge lysosomale ne fait que venir illustrer leur propos

Irène MAIRE, présidente du CETL
Le 04/11/2005

Secrétariat du CETL

Dr Jérôme STIRNEMANN, Service de Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy.
Tel : 01. 48.02.63.85, Fax : 01.48.02.63.61, E-mail : jerome.stirnemann@jvr.ap-hop-paris.fr