

« Recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes : utopie ou nécessité sanitaire ? »

Intervention de **Martine Ruggli**, pharmacienne, responsable du département "Pratiques collaboratives" et responsable du projet "Les cercles de qualité médecins-pharmaciens" Société suisse des pharmaciens *pharmaSuisse*



Essais cliniques indépendants : des réponses pour mieux soigner

Résumé

- Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour une indication thérapeutique donnée, il suffit de démontrer qu'un nouveau médicament est plus efficace qu'un placebo ou "non inférieur" à un médicament déjà autorisé dans cette indication. Par conséquent, les firmes pharmaceutiques ne réalisent pas de comparaison directe de leur nouveau médicament versus traitement de référence, et la majorité des essais ne sont pas conçus pour répondre aux questions que se posent soignants et patients.
- La réalisation d'essais cliniques comparatifs indépendants s'impose pour obtenir les réponses nécessaires aux soins. Depuis la fin des années 1990, plusieurs essais comparatifs indépendants ont donné des résultats intéressants, susceptibles d'impacter la prise en charge de millions de personnes tout en améliorant la qualité des soins.
- Par exemple : l'essai Allhat a permis de réhabiliter les antihypertenseurs "historiques", plus sûrs et moins chers que des "nouveauautés" largement promues ; l'essai WHI sur le traitement substitutif de la ménopause a révolutionné le traitement de la ménopause en permettant la diminution du recours aux traitements hormonaux substitutifs ; l'essai Catie a montré que les nouveaux antipsychotiques dits atypiques ne font pas forcément mieux que les traitements conventionnels.
- Le développement d'une recherche plus indépendante des firmes pharmaceutiques permet aux patients et aux soignants d'obtenir des réponses claires quant au choix du traitement de référence dans une indication donnée, et à la collectivité d'utiliser de façon efficiente les ressources financières adjudgées au domaine de la santé. Les initiatives qui vont dans ce sens sont à encourager et à développer.

En ce début de 21^e siècle, les travaux de recherche et développement réalisés par les firmes pharmaceutiques visent d'abord à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) nécessaire à la commercialisation de leur nouveau médicament (ou à la commercialisation d'un médicament existant qu'elles souhaitent positionner dans une nouvelle indication thérapeutique) (1). Puis ces travaux peuvent servir à produire des arguments de vente en confectionnant un savoir médical sur mesure (2,3).

Exigence de la démonstration d'un progrès thérapeutique : volonté politique défaillante

Afin d'obtenir une AMM, les firmes se contentent souvent de démontrer que leur médicament est plus efficace qu'un placebo (1). Parfois, elles comparent leur nouveau médicament à un médicament existant pour la même indication thérapeutique. Il s'agira alors de montrer que le nouveau arrivé est "non inférieur" au médicament déjà commercialisé, c'est-à-dire aussi efficace ou presque (4).

Plusieurs questions se posent alors :

- le médicament utilisé comme comparateur est-il le traitement de référence, c'est-à-dire le meilleur traitement disponible en termes d'efficacité et de profil d'effets indésirables ? Aucune garantie n'est donnée pour ce point : les firmes sont libres de choisir le comparateur de leur choix, et elles ne sont logiquement pas enclines à comparer leur nouveau médicament à son concurrent le plus sérieux, a fortiori si celui-ci est plus efficace ou présente un profil d'effets indésirables moins chargé que le médicament qu'elles souhaitent commercialiser ;
- le critère d'évaluation utilisé pour démontrer cette "non-infériorité" dans l'essai est-il cliniquement pertinent, c'est-à-dire tangible pour les patients (par exemple : augmentation de la durée de survie, amélioration de la qualité de vie) ? Trop souvent les critères d'évaluation utilisés

sont déconnectés de la réalité clinique en particulier afin de réduire la durée et les coûts des essais et d'obtenir des résultats qui semblent clairement favorables (a) ;

- pour démontrer l'efficacité et la "sécurité" du médicament étudié, le nombre de personnes se prêtant à la recherche inclus dans l'essai est-il suffisant ? et la durée de l'essai est-elle suffisante ? Ces critères influencent la capacité de l'essai à mettre en évidence une différence avec le comparateur.

Plusieurs récentes affaires de pharmacovigilance ont fait état, à l'échelle planétaire, de centaines de milliers de victimes d'effets indésirables dues à la commercialisation de soi-disant "nouveauautés thérapeutiques" qui s'avéraient en réalité être des régressions thérapeutiques (par exemple : l'anti-inflammatoire *rofecoxib* (Vioxx[®]), l'antidiabétique *rosiglitazone* (Avandia[®])) (5,6). Ces "nouveauautés" n'étaient pas plus efficaces que les traitements déjà disponibles, mais présentaient un profil d'effets indésirables plus chargé.

Pourtant la volonté politique nécessaire fait défaut pour exiger, comme critère nécessaire afin d'obtenir une AMM, que les firmes démontrent l'existence d'un progrès thérapeutique de leur nouveau médicament comparativement au traitement de référence (5). Certains arguent qu'il n'est pas possible de déterminer quel serait ce traitement de référence. Pourtant, les autorités sanitaires disposent des données scientifiques nécessaires pour ce faire (publications scientifiques, dossiers de demande d'AMM et rapports d'évaluation divers). Et plusieurs bulletins indépendants membres de l'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB) démontrent que cela est possible depuis des dizaines d'années (7).

La majorité des essais de firmes pharmaceutiques ne sont pas conçus pour répondre à la question déterminante pour les patients et ceux qui les soignent : parmi les options thérapeutiques existantes, quel est LE meilleur choix de

traitement pour un patient donné dans une indication donnée ?

Puisque les firmes n'ont pas intérêt à développer les essais permettant les comparaisons directes entre plusieurs médicaments ou classes thérapeutiques, la réalisation d'essais cliniques comparatifs indépendants s'impose pour obtenir les réponses nécessaires aux soins.

Essais cliniques indépendants et comparatifs : des réponses pour mieux soigner

Depuis la fin des années 1990, l'option consistant à faire faire de la recherche clinique comparative par des organismes indépendants, qui n'ont pas d'intérêt financier dans le choix des thérapies, a donné des résultats intéressants. Ces résultats sont susceptibles d'impacter la prise en charge de millions de personnes tout en améliorant la qualité des soins.

Essai Allhat : réhabilitation des anti-hypertenseurs "historiques", plus sûrs et moins chers que les nouveautés largement promues. L'essai Allhat (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) a été réalisé à la fin des années 1990 aux États-Unis d'Amérique sous l'égide du National Institutes of Health (NIH), un organisme public étatsunien (8). Son objectif était de déterminer le traitement de référence de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie devant permettre de contribuer à prévenir la survenue d'un infarctus du myocarde. En effet, les médicaments antihypertenseurs "historiques", bien éprouvés, étaient délaissés, les prescriptions se déplaçant vers des nouveautés coûteuses, très largement promues (8,9).

L'essai Allhat a inclus plus de 42 000 patients, âgés de plus de 55 ans et dont la tension artérielle dépassait 140/90 mm Hg ou qui prenaient un traitement antihypertenseur, et qui présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), diabète, etc.). Les patients ont été suivis durant 5 à 8 ans. L'essai Allhat a comparé plusieurs traitements débutés en monothérapie (b). Le critère d'évaluation clinique principal, cliniquement pertinent, était l'influence du traitement sur la survenue de crises cardiaques mortelles et non mortelles. Un des traitements a été écarté après analyse intermédiaire, en raison de complications cardiovasculaires plus fréquentes chez les patients

traités par ce médicament que chez les autres : la *doxazosine* (un alpha-bloquant).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre la *chlortalidone*, le *lisinopril* et l'*amlodipine* pour le critère principal. Des différences sont cependant apparues lors de l'évaluation des critères d'évaluation secondaires : le diurétique thiazidique (*chlortalidone*) a été plus efficace que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*lisinopril*) pour diminuer la tension artérielle, en prévention d'accidents vasculaires cérébraux, de complications cardiovasculaires et d'une insuffisance cardiaque, et plus efficace que l'antagoniste calcique (*amlodipine*) en prévention d'une insuffisance cardiaque (c). Ces résultats étaient similaires dans les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, et la présence de diabète. Ils sont donc applicables à une très large population (8).

Ces résultats, publiés en 2002 et cohérents avec ce qui était déjà connu sur ces médicaments, donnent une réponse claire : le traitement initial antihypertenseur de référence, à choisir en priorité, devrait être un diurétique thiazidique, la *chlortalidone*. Si cette recommandation a été intégrée dès 2003 dans les guidelines étatsuniens de prise en charge de la pression artérielle (10), ainsi que dans les recommandations britanniques et canadiennes, elles n'ont malheureusement pas été retenues dans les recommandations européennes (11)(d).

Essai WHI sur le traitement substitutif de la ménopause : révolution dans le traitement de la ménopause.

L'essai WHI (Women Health Initiative) sur le traitement substitutif de la ménopause, aussi réalisé sous l'égide du National Institutes of Health étatsunien, a fait beaucoup évoluer la thérapie de substitution de la ménopause (12).

L'objectif de l'essai était d'évaluer à long terme l'effet de la substitution hormonale chez des femmes ménopausées en bonne santé, sans maladie coronarienne. L'essai a porté sur 16 608 femmes ménopausées âgées en moyenne de 63 ans (12).

L'essai a été stoppé en 2002, après 5 années environ, en raison d'effets indésirables vasculaires (accidents vasculaires cérébraux, complications thromboemboliques) significativement augmentés dans le groupe traité par une thérapie de substitution de la ménopause par rapport au groupe placebo. La publication de résultats de l'essai WHI sur le traitement substitutif de la

ménopause a montré que par rapport au placebo, une association estroprogestative entraîne un excès de risque de cancers du sein de l'ordre de 8 cas par an pour 10 000 femmes ménopausées traitées. L'excès est apparu après 4 ans de traitement, puis il a augmenté avec la durée de l'exposition (12,13).

Cet essai a porté ses fruits en termes de santé publique puisque l'utilisation générale d'hormones de substitution à la ménopause a très fortement régressé depuis sa publication, s'accompagnant d'une diminution de l'incidence des cancers du sein notamment aux États-Unis, en France, au Canada et en Allemagne (14).

Essai Catie : nouveaux anti-psychotiques atypiques pas forcément mieux que les traitements conventionnels.

Réalisé dans les années 2000 encore sous l'égide du National Institutes of Health étatsunien, l'essai Catie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a comparé l'efficacité et le degré de tolérance à long terme de quatre antipsychotiques dits atypiques (*olanzapine* (Zyprexa[®]), *quetiapine* (Xeroquel[®]), *risperidone* (Risperdal[®], Risperdaloro[®] ou autre), *ziprasidone*, non commercialisée en France), et de celle d'un médicament dit "conventionnel" plus ancien (*perphenazine* (Trilifan[®])) (15). Environ 1 500 patients schizophrènes ont participé à cet essai. Ils ont été suivis durant 18 mois.

L'essai Catie est arrivé à la conclusion que les antipsychotiques dits atypiques ne s'avèrent pas être cliniquement plus efficaces ni avoir des effets indésirables plus supportables que les antipsychotiques dits "conventionnels" (15). La "nouvelle génération" de médicaments antipsychotiques dits atypiques a pourtant été très largement prescrite, remplaçant les prescriptions de la génération des antipsychotiques dits "conventionnels" qui engendrent des dépenses médicamenteuses supérieures.

Des initiatives à encourager et à développer

Les trois exemples d'essais indépendants développés ci-dessus proviennent des États-Unis d'Amérique... En septembre 2010, lors d'une conférence sur le thème du futur de la recherche académique en Europe, un constat était que l'Europe aussi a besoin de faire plus de recherche clinique académique indépendante pour

établir les standards de soins optimaux (16).

Plusieurs pays ont pris des mesures pour encourager le développement d'une recherche plus indépendante des firmes pharmaceutiques. Un exemple bien abouti était celui de l'Agence italienne des produits de santé (*Agenzia italiana del farmaco*, AIFA). En 2005, sous la direction de Nello Martini, l'AIFA a mis en place une taxe pour les firmes pharmaceutiques basées en Italie : 5% de leurs dépenses de marketing promotionnel devait être versés dans un fonds dédié à la recherche indépendante, ce qui permettait l'obtention d'environ 40 millions d'euros par an. Avec ce fonds, l'AIFA a coordonné le financement de recherche de médicaments pour les maladies rares et pour les groupes de patients qui sont exclus des essais cliniques traditionnels ; d'essais permettant des comparaisons directes de médicaments et de stratégies thérapeutiques ; d'études de pharmacopépidémiologie et d'études visant à améliorer l'usage approprié des médicaments. Les 3 premières années, 151 essais ont été retenus par l'AIFA pour être financés à hauteur de 78 millions d'euros (17). Malheureusement, depuis la démission de Nello Martini en août 2008, son successeur à la direction de l'AIFA, Guido Rasi, a pratiquement arrêté cette expérience : l'appel à venir soumettre des projets n'a pas été fait ni en 2010 ni en 2011 (e)(18).

En France, la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011 donne à l'Agence des produits de santé la possibilité d'« encourager la recherche ». En janvier 2012, l'Agence française des produits de santé (rebaptisée Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a lancé son premier appel à projets de recherche qu'elle financera à hauteur de 6 millions d'euros en 2012, et de plus de 8 millions les années suivantes (de 500 000 euros à 1 million d'euros par projet, les projets ne devant pas excéder une durée de 3 ans). Destiné aux équipes académiques de recherche (organismes publics de recherche, organismes de recherche privés à but non lucratif et établissements de santé), cet appel à projets « vise d'une part à mobiliser la recherche académique sur la sécurité d'emploi, observée ou anticipée, des produits de santé permettant une meilleure évaluation de leur rapport bénéfice/risque et d'autre part à renforcer le système de surveillance des produits grâce à des projets de haut niveau scientifique totalement indépendants de l'industrie » (19).

Aux États-Unis, en février 2009, une loi a prévu de financer de la recherche publique comparant différentes options thérapeutiques pour une indication donnée, à hauteur de 1,1 milliard de dollars sur plusieurs années (20).

Pour conclure, les professionnels de la santé ont besoin d'avoir des réponses adaptées aux vrais besoins des patients, notamment des réponses claires quant au traitement de référence à utiliser dans une indication donnée. La collectivité a aussi besoin de ces réponses afin d'utiliser de façon efficiente les ressources financières adjudgées au domaine de la santé. Les initiatives qui permettent de développer une recherche clinique plus indépendante des firmes participent efficacement à une amélioration de la qualité des soins, et méritent d'être soutenues, promues et développées.

Martine Ruggli

Déclaration de liens d'intérêts* :

Martine Ruggli : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. *pharmaSuisse* est une organisation indépendante de l'industrie pharmaceutique, financée par les contributions des pharmaciens. »

*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

a- Qu'importe de savoir si un traitement agit sur un critère intermédiaire tel qu'un marqueur biologique (par exemple : taux de cholestérol, pression artérielle, ou glycémie) si on ne sait pas s'il y a une efficacité démontrée sur les critères cliniques qui intéressent vraiment le patient (par exemple : moindre mortalité, diminution du risque d'accident cardiovasculaire, diminution de la perte de la vue).
b- Ont été comparés un diurétique thiazidique (la chlortalidone ; mise sur le marché au début des années 1960 mais la commercialisation a été arrêtée en France depuis les années 1990, sauf en association à doses fixes) ; un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®] ou autre) ; commercialisé à la fin des années 1980) ; un antagoniste calcique (l'amlodipine (Amlor[®] ou autre) ; commercialisé au début des années 1990) ; un antagoniste α -1 (doxazosine (Zoxan LP[®]) ; commercialisé au début des années 1990, mais non en France dans cette indication).
c- Les effets indésirables prévisibles de la chlortalidone (résistance à l'insuline, hypokaliémie) n'ont pas augmenté les accidents cardiovasculaires ni la morbidité ni la mortalité, contrairement aux messages véhiculés pendant de nombreuses années afin de discréditer ce médicament et déplacer ainsi les prescriptions vers les "nouveautés".
d- En France, il n'existe même pas une spécialité contenant cette substance, la chlortalidone, sous une forme non associée avec un autre antihypertenseur !
e- Guido Rasi est aussi le directeur de l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA) depuis l'été 2011 (réf. 21).

Références

- 1- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour quels besoins ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 935.
- 2- Prescrire Rédaction "Seeding trial" : un essai pour promouvoir les ventes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 545.
- 3- Gagnon MA "Recherche clinique sous influence : penser les alternatives" Intervention lors de la Pilule d'Or *Prescrire* 2012 ; 26 janvier 2012 : 4 pages.
- 4- Prescrire Rédaction "Non-infériorité = non-progrès" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (299) : 645.
- 5- Prescrire Rédaction "Comment éviter les chaînes affaires Vioxx" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.

6- Prescrire Rédaction "rosiglitazone-Avandia[®], pioglitazone-Actos[®]. Deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (231) : 569-577.

7- Prescrire Rédaction "L'année 2010 du médicament : évaluation insuffisante, patients trop exposés" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 134-141.

8- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group "Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker versus diuretic" *JAMA* 2002 ; **288** (23) : 2981-2997.

9- Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle : diurétique en première ligne. Confirmation par un grand essai" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 299-301.

10- National High Blood Pressure Education Program "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - JNC VII" NIH Publication No. 04-5230 ; August 2004 : 88 pages.

11- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) "2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension" *Journal of Hypertension* 2007 ; **25** : 1105-1187.

12- Women's health initiative investigators "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial" *JAMA* 2002 ; **288** (3) : 321-333.

13- Prescrire Rédaction "Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer : attention au sein" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (235) : 28.

14- Prescrire Rédaction "Traitement hormonal de la ménopause et cancers du sein (suite)" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 908-909.

15- Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia" *N Engl J Med* 2005 ; **353** (12) : 1209-1223.

16- Site de l'European Organisation for research and treatment of cancer www.eortc.be consulté le 15 janvier 2012.

17- Italian Medicines Agency (AIFA) Research & Development Working Group "Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA) experience" *Eur J Clin Invest* 2010 ; **40** (1) : 69-86.

18- Site de l'Agence italienne des produits de santé : www.agenziafarmaco.gov.it consulté le 15 janvier 2012.

19- Agence française des produits de santé "Lancement du premier Appel à projets de recherche de l'Assaps" Communiqué du 12/01/2012 : 1 page.

20- Pear Q "U.S. to compare medical treatments" *The New York Times* 16 February 2009 : 3 pages.

21- European Medicines Agency "Guido Rasi begins as new head of European Medicines Agency" communiqué du 16/11/2011 : 1 page.

pharmaSuisse 

pharmaSuisse, la société suisse des pharmaciens, est un regroupement volontaire d'organisations professionnelles de pharmaciennes et pharmaciens suisses. Elle s'engage au niveau national pour de meilleures conditions cadres, informe le grand public sur des thèmes du secteur de la santé et propose de nombreuses prestations à ses membres. Pour plus d'informations : www.pharmasuisse.org