

CINQUIEME RENCONTRE DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

26 Novembre 2003

*Organisée par le Collectif de Pharmacologie Sociale de Toulouse
et le Service de Pharmacologie Clinique de la Faculté de Médecine et du CHU
de Toulouse*

à la Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde, Toulouse

Autour du Professeur Silvio GARATTINI, Médecin

Professeur de Pharmacologie et de Chimiothérapie

Fondateur et Directeur de l'Institut " Mario NEGRI ". MILAN, ITALIE

Introduction : Professeur Jean-Louis Montastruc

Je suis très heureux d'introduire ces Cinquièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale. La Pharmacologie Sociale, c'est l'étude des interactions entre le Médicament et la Société, et, pour reprendre l'expression de Gilles BARDELAY l'an dernier, "*la Pharmacologie Sociale c'est aller au-delà, regarder le médicament autrement*". En effet, au cours de sa carrière, tout médecin, tout pharmacien est amené à s'interroger sur la transférabilité des propriétés fondamentales du médicament à l'utilisation réelle qu'en fait la société. En utilisant les termes de la pharmacocinétique, on pourrait définir la Pharmacologie Sociale comme la métabolisation du Médicament par la Société.

Le champ de la Pharmacologie Sociale est extrêmement large et permet de poser la question qui nous préoccupe tous ce soir, médecins, pharmaciens ou pharmacologues : que faisons-nous en pratique pour le Médicament des données de base apprises à la Faculté, mises en évidence dans les études fondamentales puis dans les essais cliniques ? Que fait la Société des actions fondamentales du Médicament ?

Après avoir accueilli en 1998, le Professeur Lucien Abenhaim, sur "*Rapports entre Epidémiologie, Politique et Médicament*", en 1999 le Professeur Edouard Zarifian qui nous avait sensibilisé à la notion de "*Médicalisation de l'existence*", en 2000, le Professeur Begaud nous a parlé du "*Risque Médicamenteux*", et en 2001, le Professeur Juan Ramon Laporte de "*la Mondialisation du Médicament*". L'an dernier, la conférence de Gilles Bardelay avait pour thème "*Reconnaître les progrès thérapeutiques dans le domaine du Médicament*". Cette année, j'ai donc le très grand plaisir de recevoir le Professeur Silvio Garattini.

Le Professeur Silvio Garattini est Professeur de Pharmacologie et de Chimiothérapie à Milan. Il est l'un des fondateurs et le directeur d'un des plus prestigieux Instituts de Recherche sur le Médicament, l'Institut Mario Negri. Il est membre de l'European Medicine Evaluation Agency (EMA) à Londres. Le Professeur Garattini fait partie de l'histoire de la Pharmacologie, il en représente l'actualité, et, comme vous allez le voir, le futur. Le Professeur Garattini a travaillé dans tous les domaines de la Pharmacologie : il n'y a pas de classe médicamenteuse qu'il n'ait pas étudiée. La liste de ses 700 publications est impressionnante. Son nom est associé à de nombreuses classes de médicaments, et en particulier à la naissance des médicaments antidépresseurs, puisque les pharmacologues qui sont parmi nous savent qu'en 1960 il décrit avec E. Costa le blocage des effets de la réserpine par l'imipramine. Ce test allait devenir et constitue encore aujourd'hui la méthode standard pour le développement des nouveaux

médicaments antidépresseurs. L'activité du Professeur Garattini s'est ensuite étendue de la Pharmacologie Expérimentale à la Pharmacologie Clinique. Je veux rappeler que l'équipe Mario Negri dans les années 90 a développé les plus grands essais de prévention cardiovasculaire, et en particulier l'essai GISSI. Ensuite et tout naturellement, les activités du Professeur Garattini ont rejoint les préoccupations de Pharmacologie Sociale et de Pharmacoépidémiologie.

Les travaux récents du Professeur Garattini concernent des questions de Pharmacologie Sociale sur les méthodes d'évaluation clinique et le caractère innovant des “ nouveaux ” médicaments anticancéreux ou antidépresseurs. Il travaille sur le rôle des agences de régulation, européenne ou nationales, dans le développement des médicaments, la consommation des médicaments en situation réelle, la représentation de l'image des médicaments, etc..

Par ses activités de recherche, par ses activités de réflexion, le Professeur Garattini est aujourd'hui une des grandes références internationales en matière de Médicament. Je suis donc particulièrement heureux de l'accueillir ce soir dans cette vieille Faculté de Médecine avec un public jeune et nombreux. C'est pour moi un honneur, et c'est avec émotion que je lui cède la parole.

"LES ETUDES CLINIQUES CONTROLEES : UNE COMPOSANTE ESSENTIELLE DE LA PHARMACOLOGIE SOCIALE"

Professeur Silvio Garattini : “ Les essais cliniques contrôlés sont la base de la Pharmacologie Clinique. Leurs résultats sont fondamentaux pour établir et préciser l'efficacité et la sécurité des médicaments. Ils représentent la médecine moderne qui essaie de passer d'une médecine basée sur des impressions à une médecine établie sur des preuves.

Ces essais comportent trois phases : la première Phase I concerne la dose maximum tolérée, la seconde phase II la recherche de la dose efficace, la troisième phase III, qui est la partie fondamentale de la recherche clinique, correspond à l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

1. LE ROLE DE L'AGENCE EUROPEENNE D'EVALUATION DES MEDICAMENTS OU EMEA

Depuis 1995, l'Autorisation de Mise sur le Marché Européen a été confiée à l'EMA (European Medicine Evaluation Agency). C'est un organisme international de l'Union Européenne. Son rôle est d'étudier et d'autoriser les médicaments pour l'ensemble des pays de la Communauté Européenne, les dispensant de l'autorisation nationale. L'Agence possède un conseil d'Administration, un organisme technique qui prend les décisions en terme de sécurité. Elle dispose de commissions consultatives, dont principalement la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products) ou Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP), à qui appartient le pouvoir décisionnel de désigner les médicaments retenus. Ce comité reçoit des informations de divers groupes de travail concernant la qualité, l'efficacité, la sécurité, la pharmacovigilance, la biotechnologie, et de groupes d'experts. Il existe aussi un groupe qui donne des avis scientifiques aux fabricants pour l'établissement de protocoles, et depuis quelques années, un organisme qui désigne les médicaments obsolètes, en jugeant de leur efficacité et sécurité.

Sur ce premier tableau, on voit les statistiques concernant l'activité de l'EMA pour la période 1995-2002 et pour l'année 2003 (en distinguant les médicaments biotechniques et les autres). On retrouve les opinions positives, les opinions négatives, et les retraits de dossiers à l'initiative des laboratoires. Au total, 249 médicaments ont été autorisés sur 396 présentés. Pour la période 1995- 2002, on note 366 demandes d'AMM, avec 247 opinions positives, 5 opinions négatives, 73 retraits par le fabricant, et au total, 234 autorisations. A l'EMA, les industries peuvent retirer le dossier à tout moment, et elles le font quand l'Agence est sur le point de donner un avis négatif, ce dont elles sont informées. C'est une procédure un peu bizarre, mais réelle. Pour les neuf premiers mois de 2003, on a 30 demandes, 15 opinions positives, 2 opinions négatives, 3 retraits, et finalement 15 autorisations.

Sur cet autre tableau, on a exposé les différences de moyens et d'organisation de l'EMA et de la FDA :

- l'EMA, créée en 1995, dépend au niveau Européen de la Direction Générale des Entreprises, ce qui est difficile à comprendre car toutes les agences nationales en Europe dépendent du Ministère de la Santé ou de celui des Affaires Sociales, avec donc une référence de santé publique. L'EMA, elle, possède une référence industrielle, ce qui ne doit pas être oublié

dans l'analyse des décisions de cette Agence. Ce budget de l'EMA est de 62 millions d'Euros, dont 70 % provenant de l'Industrie Pharmaceutique : ce financement très important provenant de l'industrie, influe certainement sur le fonctionnement et les décisions de l'Agence. Le personnel permanent de l'EMA comprend 250 personnes. L'évaluation est faite par des experts extérieurs à l'organisation (2 par Etat Membre au Comité Scientifique). L'EMA ne contrôle obligatoirement que les médicaments issus des biotechniques.

- La FDA américaine, créée en 1931, dépendant du gouvernement (Department of Health and Human Services), possède un budget de 1300 millions de dollars, dont 10 % seulement provenant des compagnies pharmaceutiques. Elle emploie 9000 personnes, utilise des experts internes et extérieurs, et contrôle tous les médicaments. Les délais d'agrément sont sensiblement comparables pour les deux organismes.

Il existe donc des différences très importantes entre les deux Agences tant pour l'importance du personnel, que pour la provenance des moyens financiers et le choix des experts.

D'après la législation européenne, l'EMA doit démontrer la qualité, l'efficacité, la sécurité des médicaments pour les autoriser, mais n'a malheureusement pas l'obligation de démontrer une amélioration thérapeutique par rapport aux médicaments existants. On avait l'espoir d'introduire cette obligation, mais les fabricants s'y sont opposés en faisant valoir des arguments économiques. On est même parfois amené à autoriser des médicaments qui ont une activité inférieure à ceux qui existent ! *Car l'EMA est chargée avant tout de soutenir les entreprises industrielles, et n'a pas pour mission de veiller sur la Santé Publique.*

Si des comparaisons de médicaments sont faites, elles concernent l'équivalence ou la non-infériorité : les études de supériorité sont rares. Parmi les 383 essais cliniques relevés dans les publications, 64 % des études d'équivalence ont détecté une différence supérieure à 50 %, et 84 % une différence de plus de 25 %. Les études d'équivalence semblent donc plutôt favoriser l'intérêt commercial des firmes que l'intérêt des patients. Cela pose des problèmes éthiques importants, car les patients ne sont pas en général informés.

Le fait de posséder surtout des études de non-infériorité (ou d'équivalence) pose le problème de l'équivalence. L'équivalence est un terme ambigu, imprécis du point de vue qualitatif. On peut admettre équivalence si la différence est de 2%, de 10%, de 20%....cela montre les limites de l'équivalence, et c'est très important quand il s'agit de produits qui ont des effets thérapeutiques importants du point de vue social.

Le fait que les fabricants aient choisi de faire des études d'équivalence ou de non-infériorité met en évidence la prééminence de l'intérêt financier sur l'intérêt des malades, car les études d'équivalence n'ont aucun intérêt pour les malades. Il s'agit donc là d'un problème éthique, car soumettre des patients à des risques qui existent toujours dans les essais cliniques pour démontrer qu'il n'y a pas de différence est critiquable, surtout si le patient n'est pas informé de cet aspect, ce qui est le cas. On ne voit jamais dans l'information donnée au patient des essais des phrases comme "si vous acceptez d'entrer dans cette étude, souvenez-vous qu'il n'y a aucun intérêt pour vous"...Il y a une responsabilité des comités d'éthique qui acceptent d'approuver les études de ce genre sans problème apparent de conscience.

2. LES ESSAIS CLINIQUES DOIVENT CONCERNER LES POPULATIONS DANS LEUR ENSEMBLE

Pour être vraiment fiables, les essais cliniques devraient s'effectuer sur des populations entières, alors qu'ils ne sont effectués que sur des sujets à risque. Dans l'ensemble, ils ne concernent que des sujets adultes, mais on ne sait pas quel serait l'impact des médicaments essayés sur des enfants, des personnes âgées, des femmes, etc.. Il existe une insuffisance des études s'adressant à ces catégories de population. Or, on ne doit pas, par exemple, utiliser chez l'enfant un médicament qui n'ait été testé que chez l'adulte! Le simple calcul des doses en fonction du poids, par exemple n'est pas satisfaisant, car l'enfant n'est pas un adulte en réduction mais un organisme en cours de croissance avec des problèmes très différents de ceux de l'adulte.

Il y a aussi dans les essais cliniques des insuffisances concernant les sujets âgés. Ceux-ci s'avèrent de plus en plus nombreux puisqu'on vit de plus en plus longtemps. Il est donc très important d'avoir des études concernant les sujets âgés.

Le tableau suivant représente la pyramide des âges en Italie pour la période actuelle, et celles prévues pour 2020 et 2050 : ces deux dernières sont profondément modifiées par rapport à l'actuelle. Pour la période de 1861 à 1901, la pyramide est régulière. Pour la période de 1951 à 1999, on note un déficit qui s'accroît nettement en quarante ans, des couches les plus jeunes. Ceci continue à s'accroître dans les projections pour 2020 et 2050. D'après les statistiques, les personnes âgées de plus de 65 ans (12 % de la population), consomment 33 % des médicaments prescrits, et occupent 50 % des lits de soins aigus à l'hôpital. Les plus de 85 ans représentent la fraction de population qui croît le plus vite aux USA. L'usage de médicaments chez les patients suivis à domicile est important : 8,1 médicaments par personne en moyenne (dont un psychotrope dans 65 % des cas), 1 médicament inapproprié dans 40 % des cas, et même 2 dans 10 % des cas. La prescription de benzodiazépines et d'hypnotiques augmente avec l'âge. Les essais cliniques concernant le traitement ou la prévention de l'infarctus du myocarde ne représentent qu'une faible partie de la population des personnes âgées. Sur 495 études, les plus de 65 ans totalisent 61 % des nouveaux cancers et 70 % des décès par cancer. Or sur ces 495 études représentant 59 300 personnes, on ne retrouve que 32 % de personnes âgées (Lewis et al., 2003).

3. VALEUR AJOUTEE POUR LES NOUVEAUX MEDICAMENTS

L'innovation pharmaceutique doit présenter quatre aspects :

- la preuve d'une *efficacité* accrue dans le traitement ou la prévention de la maladie,
- une élimination ou une réduction substantielle des *effets indésirables* du médicament limitant le traitement
- une preuve documentée de l'amélioration de l'*état du patient*
- une preuve d'efficacité et de sécurité pour une *nouvelle population* de patients.

Parmi les produits issus des biotechniques, pour la période de 1995 à 2002, l'EMEA a relevé sur 75 médicaments :

- un certain degré d'innovation: 16 %
- une innovation douteuse: 5 %
- une cinétique différente: 3 %
- un "me-too" ou une copie: 55 %

Seulement 15 % des nouveaux médicaments de la période 1989-2000 sont donc véritablement innovants.

4. LA PARTIALITE DES ESSAIS CLINIQUES

4.1. LES PUBLICATIONS SELECTIVES

Les études montrant des résultats négatifs ne sont pas toujours publiées, ou le sont avec retard. Par exemple, sur 42 études, 21 montrent un résultat supérieur au placebo, entraînant 19 publications primaires, et 21 autres donnent des résultats négatifs, dont 6 publications primaires seulement.

4.2. LES COMPARAISONS INADEQUATES DES MEDICAMENTS

Une étude des médicaments de l'HTA portant sur 42.228 patients tirés au sort compare quatre médicaments : chlortalidone, doxazosine, amlodipine, lisinopril (c'est-à-dire un diurétique, un alpha-bloquant, un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion) . Cette étude dite ALHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack) a été menée chez des hypertendus de plus de 55 ans (67 ans en moyenne) et ayant au moins un autre facteur de risque, suivis pendant environ cinq ans. Elle a permis de montrer que les nouveaux médicaments ne sont pas plus efficaces que les anciens.

L'utilisation des anciens médicaments permet en outre une importante économie. Un traitement commencé avec un médicament récent, auquel on doit ajouter par la suite un diurétique, aurait coûté pour ces hypertendus 1.136 millions d'Euros pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 815 millions pour un antagoniste de l'angiotensine, 713 millions pour un inhibiteur calcique, 61 millions pour un diurétique, alors qu'un traitement commencé avec un diurétique et complété éventuellement par un médicament récent coûterait 90 % moins cher! Or, ce diurétique (chlortalidone Hygroton^o) n'est plus commercialisé en France, sauf en association avec un bêta-bloquant.

4.3. LA MINIMISATION DES EFFETS LATERAUX

Les effets indésirables sont minimisés : par exemple, en ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, les études se sont concentrées sur les effets extrapyramidaux, en négligeant les prises de poids et la propension au diabète. Or, si un tel médicament était prescrit à 4 millions de psychotiques, on aurait 24.500 décès de plus liés à ces effets indésirables : 92.720 cas supplémentaires de mauvaise tolérance au glucose, et 120.760 cas en plus d'hypertension. La comparaison des patients utilisant l'olanzapine ou la rispéridone avec ceux utilisant des antipsychotiques classiques montre des effets latéraux différents.

4.4. LES CONFLITS D'INTERETS

Les experts ont des intérêts directs ou indirects chez les fabricants, ce qui peut modifier la présentation des résultats des essais cliniques. Plusieurs études montrent les effets des conflits d'intérêts, donnant l'avantage aux nouveaux produits. En conséquence de cette importante partialité dans les essais cliniques randomisés, le rapport bénéfice/risque est considérablement surestimé. Le très sérieux *New England Journal of Medicine* a publié en 2002 un communiqué intitulé "Financial Associations of Authors" regrettant de ne pouvoir fournir de ce fait une information objective. " *We have concluded that our ability to provide comprehensive, up-to-date information, especially on recent advances in therapeutics, has been constrained. For example, in the past two years, we have been able to solicit and publish only one Drug Therapy article on a novel form of treatment* ".

5. PROBLEME DES MEDICAMENTS "ORPHELINS"

Ces médicaments concernent les maladies rares et ne sont pas rentables du fait de leur faible diffusion. Il n'y a donc pas d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique à rechercher de nouveaux médicaments pour les maladies rares, les enfants, les personnes âgées, les patients résistants aux médicaments courants, les maladies tropicales, etc. L'aspect économique prime sur l'intérêt des malades.

Le prix des médicaments orphelins est considérable : un traitement par imiglucérase (maladie de Gaucher) coûterait 565.662 Euros par an ! Les coûts sont très élevés aussi pour l'algasidase (maladie de Fabry), le pegvisomant (acromégalie), etc...

Le nombre des études indépendantes diminue, comme le montre le tableau comparant les financements d'essais cliniques randomisés par des sources non commerciales en Grande-Bretagne (National Health Service, Medical Research Council et "Charity") entre 1980 et 2002. La diminution est majeure depuis 1998. Les essais cliniques sont donc essentiellement entre les mains de l'industrie du fait de leur financement.

6. CONFIDENTIALITE ET TRANSPARENCE.

Les essais cliniques restent secrets....Il ne peut donc pas y avoir d'opinion indépendante.

En conclusion, les essais cliniques, base d'une médecine efficace, sont indicatifs de la fragilité des données dont nous disposons. Beaucoup de données ne sont connues ni des prescripteurs ni des patients ”.

DISCUSSION. Questions de l'Assistance

1. *La chlortalidone Hygroton° a été retiré du marché il y a deux ans. Pourquoi ?*

S.G. : Elle a été retirée par le fabriquant pour raisons économiques (manque de rentabilité) : c'est une erreur .

2. *La législation française sur le médicament ne tient pas compte de la valeur accrue du nouveau médicament: l'ancienne tuberculine, qui était bon marché, a disparu et une nouvelle, beaucoup plus chère , est seule disponible ?*

S.G. : le médecin doit avoir une mentalité critique.

3. *Quelle est la limite des essais cliniques en matière d'évaluation des effets indésirables ?*

S.G. : Les essais cliniques sont inaptes à déceler des effets indésirables rares. Ceci est dû au nombre restreint de patients retenus dans les études. Dans les essais cliniques, on voit d'abord les effets indésirables fréquents. De plus, les effets tardifs ne peuvent être vus dans les études préliminaires ; ils demandent du recul pour se manifester. On l'a vu récemment avec les traitements hormonaux de substitution dans la ménopause : le risque accru de cancer du sein n'apparaît qu'au bout de plusieurs années.

4. *Quelles publications restent valables ?*

S.G. : en France, vous avez la chance d'avoir la revue " Prescrire ". C'est très important d'avoir des groupes autonomes financièrement, car on peut " acheter " les publications par l'intermédiaire de la publicité.

5. *J.C.GUIRAUD : Une fois par an, ce lieu devient de plus en plus fréquenté. Pour nous la question s'est posée de savoir faire passer cette information de Pharmacologie Sociale auprès des patients.*

S.G. : Les fabricants disposent d'une masse d'argent énorme pour la promotion de ses médicaments, d'où son avantage et la difficulté de contre-balancer ses moyens de publicité par l'information objective. Il faut informer d'abord les médecins, trop influencés et manipulés par les fabricants. Pour l'information du public il faut utiliser les associations de consommateurs et les informer, et aussi les sociétés scientifiques, bien qu'elles soient bien souvent financées par l'industrie. La situation s'avère beaucoup plus favorable chez les généralistes.

6. *Quel est l'intérêt d'avoir une Agence Européenne ?*

S.G. : L'Agence Européenne aurait dû agir plus en faveur des patients. Avoir une seule agence pour l'Europe est une bonne chose, mais la législation européenne tient surtout compte des intérêts de l'industrie, qui a de grands moyens de pression et a une grande importance économique pour l'Europe. Malheureusement le milieu médical et scientifique reste indifférent. Nous aurions assez besoin de l'appui du public.

7. *Est-il plus difficile actuellement d'autoriser un médicament ?*

S.G. : Il y a avantage à avoir une évaluation Européenne par une agence unique. Si l'autorisation de mise sur le marché est nationale, les autres pays peuvent la refuser. Et les agences nationales peuvent être moins exigeantes, aussi l'on pourrait obtenir des autorisations dans un pays qui

n'aurait pas les moyens d'une évaluation correcte. L'Agence Européenne accroît donc la sécurité des produits.

8. *Dr. Huygue, généraliste : A eu une “ bouffée d'oxygène ” ce soir. Un “ biais ” important est celui des études fondées sur un critère intermédiaire. C'est le cas des médicaments de l'arthrose : pour le patient, le critère est la douleur, pour les laboratoires, c'est l'état du cartilage. Ces médicaments que le généraliste averti considère comme inutiles, sont couramment prescrits par des spécialistes ou des professeurs de faculté, qu'il est difficile de contredire...*

S.G. : Ce choix de critères intermédiaires est un problème important. Mais il est difficile dans une maladie chronique de mesurer les diminutions de morbidité ou de mortalité. En Italie, aussi beaucoup de généralistes sont conscients de leur prescription, et peuvent être contredits par le spécialiste.

9. *J.L. Montastruc: vous avez précisé que “ les Agences peuvent autoriser un médicament d'efficacité inférieure au comparateur ”. Pouvez-vous commenter ?*

S.G. : la législation ne demande pas de comparaison d'efficacité : elle ne demande qu'une certaine efficacité et peu d'effets indésirables. Il suffit que le rapport bénéfice/risque soit favorable, et que le produit soit plus efficace que le placebo. Seulement 3 % des médicaments ont les caractéristiques complètes d'innovation thérapeutique.

10 *Pourquoi n'exige-t-on pas que les essais cliniques apportent la preuve d'une valeur ajoutée ?*

S/G/ : Comme on ne fait pas d'étude comparative, on ne peut pas refuser un médicament actif et bien toléré. Il faudrait pour cela modifier la législation, ce qui ne serait pas accepté par l'Industrie.

Résumé préparé par les Docteurs G. LAFUE et J.C. BOUDIER