Les Palmarès de la revue Prescrire
Conférence de Presse du 18 janvier 2007

L'ANNÉE 2006 DU MÉDICAMENT : FAUTE DE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE, LA PUBLICITÉ GRAND PUBLIC PREND LE DESSUS
Intervention de Pierre CHIRAC, (Rubrique "Ouvertures" de la *revue Prescrire*).

La panne d'innovation des firmes pharmaceutiques s'annonce durable. Les firmes se livrent dès lors à une offensive diversifiée dans le domaine de la publicité et de l'"information-santé", notamment vis-à-vis du grand public.

L'innovation en panne

Parmi les centaines de dossiers examinés par la *revue Prescrire* en 2006, on compte seulement 23 nouvelles substances. La part des fausses nouveautés, substances anciennes "recyclées", "me too" et autres associations de substances déjà connues, est importante et témoigne d'une innovation en perte de vitesse. Et la *revue* a déploré par ailleurs, toujours en 2006, la mise sur le marché de 17 médicaments à balance bénéfices-risques défavorable.
Au total, comme l'an passé, on constate une faible proportion de nouvelles substances ou nouvelles indications représentant un progrès thérapeutique tangible pour les patients, et une proportion élevée de médicaments à balance bénéfices-risques défavorable. Le marché du médicament est apparu en 2006 à la fois peu novateur et peu orienté vers l'intérêt des patients.

…mais des marchés encore lucratifs. La crise qui touche à la fois l'innovation thérapeutique et le contrôle public du marché pharmaceutique apparaît désormais durable et globale. Pourtant les firmes pharmaceutiques restent attractives pour leurs actionnaires, car des stratégies commerciales bien menées arrivent à transformer en produits rentables des médicaments qui "n'apportent rien de nouveau" pour soigner mieux, ou qui ne sont pas les meilleurs choix de leur classe. Il est même parfois possible d'en faire des "blockbusters" qui dégagent des chiffres d'affaires annuels mondiaux supérieurs au milliard de dollars. C'est le cas par exemple de Tahor° (*atorvastatine*), longtemps moins bien évaluée cliniquement que d'autres statines, ou d'Inexium° (*ésoméprazole*), qui ne présente aucun progrès tangible pour les patients par rapport au Mopral° (*oméprazole*).
Ces exemples parmi d'autres montrent qu'une bonne stratégie marketing peut rendre un médicament sans avantage particulier finalement très lucratif pour les firmes et leurs actionnaires. Et lorsque beaucoup de professionnels de santé deviennent plus critiques et moins sensibles aux stratégies marketing, les firmes changent de cible : il leur suffit de s'adresser directement aux patients.

Publicité et information-santé, cache-misère de la crise de l'innovation

Les firmes dépensent aujourd'hui de plus en plus d'argent en publicité et en information-santé, notamment auprès du grand public.

Publicité grand public pour médicaments de prescription : une interdiction souvent bafouée. La publicité auprès du grand public pour les médicaments de prescription est interdite en France, sauf exceptions. Cette interdiction est destinée à protéger le public contre des informations biaisées sur les médicaments. L'expérience prouve en effet que les firmes tendent dans leurs publicités pharmaceutiques à élargir les indications et à minimiser les risques des médicaments. En pratique, en ne donnant pas d'information comparative fiable sur les meilleurs choix possibles pour les patients, la publicité pharmaceutique grand public expose les patients à consommer des médicaments qui ne sont pas les plus appropriés pour eux.

Malgré l'interdiction, la publicité grand public pour les médicaments de prescription s'est infiltrée un peu partout en 2006, de façon plus ou moins déguisée. Cette année, on a ainsi noté des prélancements en fanfare auprès du grand public : un médicament contre l'obésité, le *rimonabant* (Acomplia°) et un médicament dans le sevrage tabagique, la *varénicline* (Champix°). Ces médicaments ont été largement mis en avant par les firmes et ce bien avant leur commercialisation : la rubrique investissements du site internet de la firme Sanofi Aventis a donné un accès facile à un "dossier scientifique" du *rimonabant ;* la *varénicline* a été largement promue sur le site internet de la firme Pfizer et dans les médias. Soulignons qu'aucun de ces médicaments n'apporte d'amélioration pour la prise en charge des patients, comparés aux moyens médicamenteux (ou non) déjà disponibles.

Grandes manœuvres pour la levée de l'interdiction en Europe. Ces deux exemples pris parmi d'autres montrent que les firmes pharmaceutiques ont trouvé les moyens de détourner largement l'interdiction de publicité auprès du public pour les médicaments de prescription.
Cette interdiction a été confirmée par un vote massif des députés européens en 2002 (494 voix contre 42). Mais les firmes n'ont pas abandonné pour autant l'espoir de conquérir en Europe le droit de faire cette publicité, dont elles jouissent déjà aux États-Unis d'Amérique et en Nouvelle Zélande. La Direction Générale Entreprise, compétente au sein de la Commission européenne en matière de médicament, soutient les firmes dans leur souhait de communiquer auprès du grand public pour les médicaments de prescription, au nom de la défense de la compétitivité de ce secteur industriel. La Commission a clairement regretté le vote des députés européens, et elle a obtenu d'être chargée de prendre des initiatives en matière "d'information des patients".

Fin 2005, la Commission européenne a ainsi mis en place le "Forum pharmaceutique", chargé notamment de faire des suggestions en matière de "partenariats public-privé" pour l'information des patients. Il est à craindre qu'une large part sera faite aux firmes dans ces partenariats et à leurs stratégies de communication grand public. En effet les patients sont extrêmement minoritaires dans ce Forum pharmaceutique. De plus, ils sont surtout représentés par l'association European Patient's Forum dont le financement, peu transparent, fait largement appel aux firmes pharmaceutiques.
Aux États-Unis et en Nouvelle Zélande, l'opposition à la publicité grand public pour les médicaments de prescription est grandissante, en réaction à une expérience jugée négative pour les patients et pour la relation médecin-patient. Pendant ce temps, cette publicité risque fort d'être autorisée en Europe, sous couvert d'information-santé.

L'information-santé, ou les nouveaux habits de la publicité pharmaceutique. La distinction entre "information-santé" et publicité est bien hypocrite. En pratique, il est facile de vérifier que les firmes ne font d'information que sur des situations pour lesquelles elles commercialisent un médicament. La firme Pfizer par exemple ne communique pas par hasard sur les troubles de l'érection ou sur le cholestérol. Et quand elle communique auprès du public avec la Fédération française de cardiologie, c'est la firme qui contrôle le message, au point de mentionner en bas de page : "tous droits réservés : Pfizer".
Ce comportement des firmes paraît bien logique, ce sont des entreprises commerciales ; alors pourquoi jouer sur les mots et ne pas reconnaître que les informations communiquées par les firmes sont publicitaires, par nature ou par intention ?

Les patients ont un droit indéniable à l'information sur la santé, les maladies et les différentes options thérapeutiques. Mais ce n'est pas en autorisant les firmes à "communiquer" auprès des patients que l'on servira au mieux ce droit. Les patients ont besoin d'informations fiables et comparatives sur les traitements, médicamenteux ou non, que les firmes ont rarement intérêt à leur fournir. Ce constat de bon sens s'applique à n'importe quel secteur commercial, les firmes pharmaceutiques ne font pas exception.

Tentation croissante du marketing pharmaceutique : la "fabrication de maladies" pour vendre des médicaments. Quand de nombreux médicaments à balance bénéfices-risques acceptable sont déjà disponibles dans beaucoup de situations courantes, comme c'est le cas aujourd'hui dans les pays riches, et quand les milliards d'êtres humains pauvres de la planète ne représentent pas un marché pharmaceutique solvable, il reste à "fabriquer des maladies" dans les pays riches.
Entendons-nous bien : il ne s'agit pas de fabriquer de toutes pièces des maladies, mais de réunir des symptômes réels et parfois disparates sous une nouvelle entité déclarée morbide et pour laquelle des médicaments sont proposés ; d'abaisser artificiellement les seuils de normalité pour justifier le

traitement d'un plus grand nombre de personnes ; ou encore de chercher à médicaliser des vicissitudes de l'existence que l'on requalifie alors pour cela de "pathologiques".
Parmi les nouveautés présentées dans la *revue Prescrire* en 2006, 3 illustrent ce phénomène croissant de la "fabrication des maladies" par les firmes pharmaceutiques, dénommée en anglais "disease mongering".

Ainsi, le *rimonabant* (Acomplia°) est annoncé pour lutter contre le "syndrome métabolique". La définition du "syndrome métabolique" rassemble une nébuleuse de troubles plus ou moins associés, parmi lesquels on trouve souvent une obésité, des troubles lipidiques, des troubles du métabolisme des glucides (notamment diabète de type 2) et une pression artérielle plus ou moins élevée. Il existe dans le monde plusieurs listes différentes de critères destinés à diagnostiquer un "syndrome métabolique". Les discordances parfois importantes entre ces listes soulignent le côté artificiel de ce syndrome. En pratique, il n'y a pas d'intérêt à établir un diagnostic de "syndrome métabolique" puisqu'il ne correspond à aucune prise en charge spécifique d'intérêt démontré en termes cliniques. Il vaut mieux prendre en charge les troubles isolés pour lesquels il existe des traitements ayant un effet prouvé sur la morbimortalité, avec une balance bénéfices-risques favorable.

Le *ropinirole* (Adartrel°) et le *pramipexole* (Sifrol°), deux antiparkinsoniens, sont promus sur le marché du "syndrome des jambes sans repos", un trouble parfois très gênant mais le plus souvent bénin, aux frontières floues. Ces médicaments ont été médiocrement évalués et sont proposés sans résultats probants, avec des effets indésirables inconfortables et parfois graves, dont un risque d'augmentation des symptômes. En pratique, pour améliorer le confort des patients atteints de ce trouble, mieux vaut en rester aux moyens non médicamenteux. Les médicaments actuellement proposés ont une balance bénéfices-risques défavorable, même chez les rares patients pour lesquels la gêne est majeure.
Ce syndrome des jambes sans repos est l'occasion de mentionner ici la tendance croissante des firmes à utiliser les associations de patients dans leurs stratégies marketing, via notamment leur financement. Une enquête publiée par la revue *New Scientist* en octobre 2006 a révélé que la fondation étatsunienne des jambes sans repos a reçu 450 000 dollars en 2005 de la firme GSK, qui commercialise Adartrel°, et 178 000 dollars de la firme Boehringer Ingelheim, qui commercialise Sifrol°. Le côté intéressé de ces financements est souligné encore par le fait que la firme Pfizer, qui était un donateur notable de cette fondation en 2003 et 2004, a cessé ses dons en 2005, après avoir abandonné le développement d'un médicament dans l'indication des "jambes sans repos".

Et bientôt les firmes au chevet des malades… Le ciblage des firmes pharmaceutiques sur les maladies chroniques des habitants des pays riches est une clé du succès auprès de leurs actionnaires.
Le prix annuel par patient d'un traitement chronique peut représenter aujourd'hui une somme extrêmement conséquente. Les firmes sont donc très inquiètes de voir des patients interrompre leur traitement et elles proposent de plus en plus souvent des programmes dits d'"aide à l'observance" de leurs traitements. Il suffit de passer quelques minutes sur les sites internet d'agences de marketing pharmaceutique pour y lire noir sur blanc que ces programmes d'aide à l'observance sont conçus comme des programmes publicitaires de fidélisation de la clientèle.
Ces programmes devraient être tout simplement interdits, puisqu'ils relèvent de la publicité auprès du public pour les médicaments de prescription. Mais leur légalisation a été glissée subrepticement dans un projet de loi visant à transposer en France des directives européennes relatives au médicament, alors même qu'aucune directive européenne n'autorise ces programmes d'observance !
Le gouvernement avait initialement prévu que les firmes puissent, par l'intermédiaire des médecins, mettre en place des programmes d'"aide à l'observance" avec notamment : relances téléphoniques, éducation personnalisée pour les patients, envoi d'infirmières à domicile, etc.
Certes, il est parfois utile, voire indispensable, que les patients soient aidés en cas de difficultés à suivre un traitement, mais les firmes pharmaceutiques, dont la vocation naturelle est de vendre le plus possible leurs médicaments, sont les plus mal placées pour rendre ce service aux patients. Et il ne s'agit là encore que de simple bon sens.

L'examen des programmes d'"aide à l'observance" existants montre que dans de nombreux cas ces programmes concernent des médicaments à problème : ou bien ils n'apportent pas de progrès thérapeutique tangible par rapport aux traitements déjà disponibles, ou bien ils sont difficiles à administrer ou bien encore ils présentent des effets indésirables lourds à supporter.

Par exemple, un programme d'"aide à l'observance" est organisé par la firme Lilly pour les patients traités par l'*olanzapine* (Zyprexa°) pour différents troubles psychiatriques.
Il s'agit d'un neuroleptique dont les indications ne cessent d'être élargies à la demande de la firme, mais qui n'a pas plus d'efficacité démontrée que les traitements de référence, notamment l'*halopéridol* et le *lithium*. Les comparaisons rigoureuses avec d'autres neuroleptiques plus récents manquent pour savoir si l'*olanzapine* apporte un progrès par rapport à ces médicaments.
Les effets indésirables de l'*olanzapine* sont nombreux. Par exemple, l'hyperglycémie par acidocétose, parfois mortelle, a été médiatisée fin 2006, quand Lilly a été soupçonné d'avoir occulté des informations au sujet du lien entre *olanzapine* et diabète. La somnolence et une prise de poids importante sont des facteurs de non-observance du traitement. Rapportée chez plus de 10 % des patients lors des essais cliniques à court terme, la prise de poids se confirme chez certains patients traités au long cours, et les conduit à vouloir arrêter le traitement. D'où l'idée d'un programme d'"aide à l'observance" organisé par la firme Lilly.
Rend-on le meilleur service aux patients atteints de troubles psychiatriques et qui ne supportent pas les conséquences de cette prise de poids, en les incitant à continuer la prise d'*olanzapine* ? Assurément non. Les traitements de référence ont certes leurs effets indésirables, mais ces derniers sont bien connus depuis longtemps et gérés en conséquence, alors que l'on manque de recul sur les effets à long terme de l'*olanzapine.* En outre, il est essentiel chez ces patients de remettre en question régulièrement le traitement, en particulier lorsque le patient a pu être un peu rapidement étiqueté comme "dépressif" ou "maniaque" (en fonction des critères larges présentés au public sur le site de la firme Lilly).

Le 11 janvier dernier, les députés avaient à voter l'habilitation au gouvernement de régir par ordonnance les programmes d'"aide à l'observance" des firmes. Ce projet du gouvernement a suscité une très forte inquiétude de la part d'associations de patients, de consommateurs et de professionnels de santé, notamment le Collectif Europe et Médicament, auquel participe la *revue Prescrire*. Grâce à la détermination de députés de tous bords, le gouvernement a été obligé de renoncer à la procédure par ordonnance, et de proposer un amendement qui renforce les contrôles initialement prévus des programmes d'aide à l'observance des firmes. Mais au vu du peu d'efficacité du contrôle en France des publicités pharmaceutiques et de la visite médicale, nous exprimons les plus grands doutes sur la capacité des pouvoirs publics à contrôler valablement les actions des firmes dans le domaine de l'observance. Il serait plus clair et plus efficace d'interdire la participation des firmes à de tels programmes.

Une information pertinente pour des citoyens responsables

Les pouvoirs publics appellent aujourd'hui le patient-assuré social à être responsable dans sa consommation de soins de santé et de services sociaux, mais, en pratique, ils lui refusent l'accès à une information objective sur les options thérapeutiques et les médicaments. En effet, les pouvoirs publics laissent d'une part les firmes pharmaceutiques étendre leur influence sur les patients, et renâclent d'autre part à fournir aux citoyens les éléments d'information utiles qui sont en leur possession.

Des éléments de transparence transposés avec réticence en France. Dans le domaine de l'information des patients, les pouvoirs publics peuvent rapidement rendre service aux patients, simplement en appliquant la loi ou en transposant les textes européens dans leur intégralité.
Ainsi la Directive européenne 2004/27/CE a modifié de façon notable le cadre législatif européen dans le domaine du médicament. La transposition de cette Directive dans le droit français aurait dû avoir lieu avant le 30 octobre 2005 ; elle est seulement en cours de discussion aujourd'hui au Parlement. Certaines dispositions de la Directive, favorables aux patients, sont particulièrement attendues, notamment : évaluation des notices par les patients, étiquetage en braille sur les boîtes. La Directive sur le médicament prévoit aussi des obligations importantes en matière de transparence des agences du médicament et d'accès aux documents officiels.
Il est regrettable que le gouvernement n'ait pas proposé dès le départ d'inclure tous ces éléments dans le projet de loi que les députés ont examiné le 11 janvier dernier. Mais là aussi, à l'appel du Collectif Europe et Médicament, des députés se sont mobilisés et ont déposé des amendements qui devraient permettre de mieux transposer en France les acquis européens.

Une transparence de l'Afssaps par petits bouts. En 2006, l'Afssaps a commencé à se mettre en conformité avec les dispositions de la Directive concernant l'accès du public à l'information. On a vu apparaître des signes de transparence sur le site de l'Afssaps : le règlement intérieur de la Commission d'autorisation de mise sur le marché, des compte rendus des réunions de cette commission et de la Commission nationale de pharmacovigilance.
La mise à disposition des documents sur le site reste cependant encore modeste : aujourd'hui les RCP (résumés des caractéristiques du produit) sont disponibles en ligne pour seulement environ un tiers des spécialités autorisées en France. Et seulement une cinquantaine de rapports d'évaluation (alias Rappe), parfois accompagnés d'une synthèse relative à la procédure, sont accessibles en ligne. Début janvier, le dernier compte rendu disponible de ces commissions datait de juin 2006.

Par ailleurs, la gestion des conflits d'intérêts des experts siégeant dans les différentes commissions de l'agence française mériterait d'être plus transparente et moins permissive. Par exemple, le nouveau règlement de la Commission d'AMM, publié en février 2006, demande que soient consignées dans le compte rendu de réunion la nature des conflits d'intérêts importants et la manière dont ils ont été gérés. Un document récapitulatif des conflits d'intérêts est annexé au compte rendu de séance, mais il n'est accessible au public que sur demande adressée au Directeur général de l'Afssaps…
Toujours dans le domaine des conflits d'intérêts et de la transparence, il est symptomatique de constater que l'article L. 4113-13 du Code de la santé publique, résultant de la loi du 4 mars 2002, n'est toujours pas applicable près de 4 ans plus tard, faute d'un décret d'application. Cet article oblige les professionnels de santé à déclarer leurs conflits d'intérêts éventuels à l'occasion de leurs interventions dans une manifestation publique ou dans les médias.

Redresser la barre

Le système actuel de recherche et développement pharmaceutique est en crise durable : crise de l'innovation, mais aussi crise de confiance des citoyens-patients après des désastres révélateurs comme l'affaire Vioxx°. Face à l'échéance des brevets de leurs médicaments les plus lucratifs, les firmes adoptent des stratégies de "sauve qui peut" qui les amènent à dévoyer le système de récompense de l'innovation en protégeant par des brevets de fausses innovations, en réclamant des prix sans rapport avec le progrès thérapeutique, et en cherchant à maîtriser complètement le système d'information sur les médicaments.
Les pouvoirs publics ne peuvent pas rester spectateurs ou complices de cette dérive. Ils doivent défendre l'intérêt public en réorientant résolument le système d'innovation vers une réponse aux besoins réels de la population et en encourageant les progrès tangibles pour les patients.
Sans attendre de révolution dans ce domaine, les pouvoirs publics peuvent beaucoup pour redonner son sens à l'innovation pharmaceutique, en garantissant la transparence des informations qu'ils détiennent, en luttant activement contre les conflits d'intérêts dans le domaine médical et pharmaceutique, et en investissant dans la recherche clinique publique.
Les bons médicaments et les firmes qui veulent bien faire n'ont rien à craindre de la transparence et de l'information indépendante, comme vous le montreront nos Palmarès tout à l'heure.