

Encore en chantier

Les firmes pharmaceutiques aussi ont une responsabilité sociale, peut-être même plus que d'autres types d'entreprises. Notre étude fait le point et met en évidence des lacunes et manquements auxquels il faut remédier.

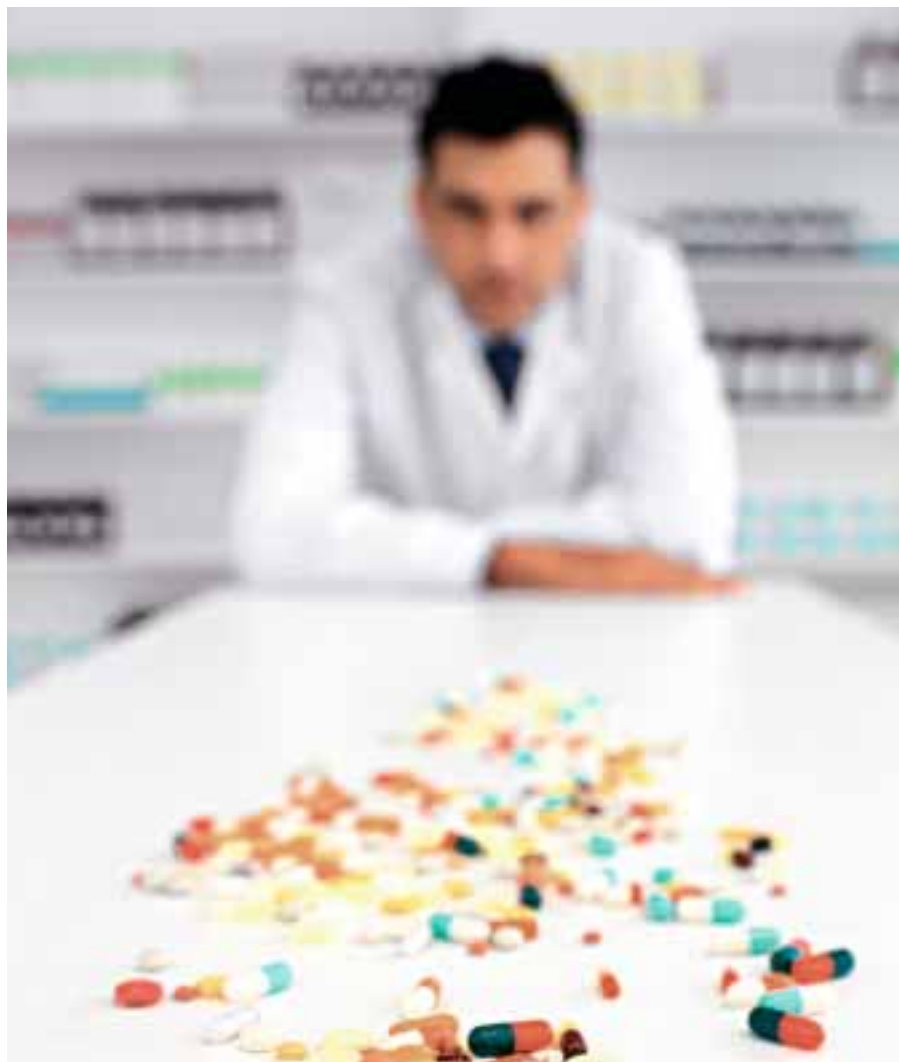
Les exigences des consommateurs ne se limitent plus à la qualité et au prix du produit fini. Ils attendent aussi que les produits soient fabriqués dans des conditions socialement acceptables, que les firmes réduisent la pollution de l'environnement, qu'elles privilégient le développement durable, etc. Tous ces éléments forment la "responsabilité sociale des entreprises", qui s'applique aussi à l'industrie pharmaceutique. Celle-ci a été vivement critiquée suite à diverses "affaires" : retrait de médicaments récents ayant trop d'effets indésirables, manque de transparence quant aux résultats des études, campagnes de marketing visant à augmenter les ventes en dépit de risques pour la santé, etc. Bref, la responsabilité sociale de l'industrie pharmaceutique est mise en cause. Cela nous a amenés à réaliser cette étude. Nous avons interrogé 20 firmes importantes dans le domaine des médicaments sur prescription, lu et analysé leurs documents publics, passé en revue la littérature sur le sujet et consulté des experts. Cette étude a bénéficié d'un soutien financier de la Commission Européenne.

(In)sécurité

Tout médicament peut avoir des effets indésirables. Il faut à chaque fois déterminer si les bénéfices de santé font le poids face à la fréquence et la nature des effets secondaires. Avant la mise sur le marché, on évalue les effets secondaires par des essais sur des animaux, puis par des études sur l'homme. Ce n'est en principe que si la balance penche en faveur des bénéfices que le médicament sera autorisé

Problèmes de pharmacovigilance

Les études en vue de la mise sur le marché ne permettent pas d'identifier tous les effets secondaires possibles.



Certains effets secondaires n'apparaissent qu'après la mise sur le marché, lorsque le médicament est utilisé par des milliers de personnes. La surveillance des effets secondaires ou *pharmacovigilance* est donc d'une importance cruciale. Ce suivi permanent fait partie des tâches des autorités responsables. Aux États-Unis, l'activité de la Food and Drug Administration (FDA) à cet égard semble toutefois insuffisante. Au niveau de l'agence européenne du médicament (EMA), nous ne retrouvons même aucune activité relative au contrôle de l'implémentation des directives en

matière de pharmacovigilance. Et la banque de données Eudravigilance, qui rassemble tout ce qui a trait aux effets secondaires, n'est pas accessible au public. Ce manque de transparence n'inspire pas confiance.

Élargissement des indications

Les firmes peuvent être tentées de promouvoir une utilisation indue de certains médicaments, par exemple pour des maladies ou des groupes d'âge pour lesquels ils n'ont pas été enregistrés. Un médecin a le droit de prescrire un médicament "hors indication", s'il

LES POINTS CLÉS

Notre étude portait sur de nombreux aspects de la responsabilité sociale. Nous nous limitons ici aux points essentiels et reviendrons sur les autres aspects, comme les besoins des pays en développement et les aspects sociaux et environnementaux au niveau de la production, dans des articles ultérieurs. Le tableau ne reprend donc que les points discutés ici (mais l'appréciation globale des firmes s'appuie sur l'ensemble des éléments examinés). Notre étude portait sur 20 firmes, mais nous ne reprenons au tableau que les 16 les plus présentes sur le marché belge.

Quelques clarifications sur le tableau :

- **Sécurité et innovation:** que valent les nouveaux médicaments, sont-ils supérieurs aux médicaments existants, leur sécurité est-elle correctement évaluée ?
- **Recherche et développement :** politique des firmes en matière d'expérimentations animales, respect des normes éthiques lors des études cliniques, politique en matière de communication des résultats des études...
- **Marketing des médicaments :** volume du budget y consacré, cadeaux et avantages divers offerts aux professionnels de santé, politiques en matière de publicité et de concurrence et controverses éventuelles.
- **Transparence :** dans quelle mesure les firmes font-elles preuve de transparence ? Et dans quelle mesure ont-elles accepté de nous fournir les données demandées ?
- **Roche se classe en tête, avec comme points forts la sécurité des médicaments et la politique en matière d'études cliniques. Il ne faut cependant pas en conclure que Roche est au-dessus de tout reproche. Ainsi, certains de ses médicaments font quand même l'objet de critiques. Témoignant devant le Sénat américain, David Graham, collaborateur de la FDA, citait le Roaccutane (isotrétinoïne) de Roche comme un médicaments selon lui trop dangereux. S'il est pris par une femme enceinte, ce médicament contre l'acné entraîne un risque de malformations du fœtus (voir TS 66, mai 2005).**

l'estime nécessaire. Mais si les firmes encouragent une telle attitude pour maximiser leurs ventes, cela entraîne des risques : trop de patients sont exposés aux effets secondaires, alors qu'il n'est pas établi que le médicament puisse leur être utile. Or, les ventes pour un usage "hors indication" constituent une part importante du chiffre d'affaires des firmes. On peut se demander dans quelle mesure elles encouragent cela (ce qui est illégal). Il semble que les délégués des firmes qui viennent régulièrement "informer" les médecins sur leurs nouveaux médicaments ont tendance à élargir de manière indue les indications reconnues. En France, en 2004, les indications présentées aux médecins ne correspondaient pas aux indications officielles dans 35% des cas, le visiteur allant toujours dans le sens d'un élargissement et inventant même dans 9% des cas des indications totalement différentes (source : *Revue Prescrire*). Mais le nombre d'infractions officiellement constatées en ce domaine est pratiquement nul : la FDA rapporte 4 cas (concernant les firmes Lilly, J&J, Novartis et Pfizer), l'EMA aucun. C'est bizarre...

RESPONSABILITÉ SOCIALE DES FIRMES PHARMACEUTIQUES

FIRMES	sécurité des médicaments	caractère innovateur	recherche & développement	marketing	transparence	APPRÉCIATION GLOBALE
Roche	A	B	A	C	B	B
Schering	A	-	B	B	C	B
GlaxoSmithKline	C	C	A	C	A	B
Novartis	B	C	B	B	B	B
Menarini	A	-	B	C	C	B
AstraZeneca	C	-	A	C	B	B
Sanofi-Aventis	B	C	B	C	B	B
Almirall Prodesfarma	A	-	C	C	C	B
Abbott Laboratories	C	C	A	C	B	B
Johnson & Johnson	C	A	B	C	C	B
Lilly (Eli)	C	C	B	C	A	B
Bristols-Myers Squibb	C	C	B	C	B	B
Merck Sharp Dohme	C	C	A	C	B	B
Boehringer Ingelheim	C	C	C	B	B	C
Pfizer	C	C	B	C	C	C
Wyeth	C	C	B	C	C	C

Classement sur base de l'appréciation globale, du meilleur (Roche) au moins bon (Wyeth). A = répond à la majorité de nos exigences ; B = répond partiellement à nos exigences ; C = ne répond pas à nos exigences . Quand rien n'est indiqué (-) nous ne disposons pas de données représentatives.

Résultats négatifs non communiqués

Il peut arriver que des effets secondaires apparus lors d'études ne soient pas divulgués par la firme. Un exemple : GlaxoSmithKline (GSK) aurait cherché à cacher les résultats d'études sur la paroxétine qui indiquaient que cet antidépresseur peut être dangereux pour



les enfants ou adolescents. Il faut dire qu'il n'existe aucune obligation légale de faire connaître l'ensemble des études menées sur un médicament. Suite aux nombreuses critiques, certaines firmes ont promis de s'amender. C'est par exemple le cas de GSK, qui s'est engagée à divulguer à l'avenir tous ses résultats d'études. Mais cela devrait être une obligation légale.

Problèmes de fabrication

Les firmes doivent respecter des règles de bonne pratique de fabrication. À ce niveau aussi, on constate des problèmes. Les négligences les plus fréquentes concernent des contrôles de qualité insuffisants, d'où des contaminations potentiellement dangereuses. Dix des 20 firmes de notre étude ont reçu des mises en garde officielles de la FDA. La FDA américaine est plus active à cet égard que l'EMA européenne : nous n'avons pas trouvé de données indiquant que l'EMA surveille activement le respect des règles de bonne pratique de fabrication.

Mises en garde parfois tardives

Quinze des 20 firmes ont reçu des mises en garde officielles entre 2000 et 2005. Certains médicaments ont même été retirés du marché en raison d'un rapport bénéfices-risques défavorable, la firme la plus souvent concernée étant Pfizer (8 médicaments retirés). De nouveau, on constate que la FDA est plus active que l'EMA. En 2004, l'EMA n'a diffusé que 5 informations concernant la sécurité d'emploi de certains médicaments, et aucune en 2005. Alors qu'en 2005, la FDA a diffusé 107 mises en garde. L'EMA est en outre très lente à réagir.

Peu d'innovations

Un nouveau médicament qui permet de mieux traiter une affection ou avec moins d'effets secondaires est une avancée thérapeutique. Mais beaucoup de nouveaux médicaments ne sont que des "me-too" ("moi aussi"), qui ne diffèrent pas fondamentalement des médicaments existants et qui ne leur sont que rarement supérieurs. Il y a aussi des "nouveauautés" qui sont en réalité des médicaments existants, mais qui obtiennent une autorisation pour une nouvelle indication : le médicament A.

pour la maladie B. est dorénavant proposé aussi pour la maladie C., parfois sous un autre nom. Ou, encore, le médicament est commercialisé sous une nouvelle forme ou un autre dosage, supposés présenter certains avantages. La "nouveauauté" est loin d'être toujours intéressante.

Nombreux "me-too"

Les firmes proposent un grand nombre de médicaments "me-too" sans réelle plus-value thérapeutique, par exemple dans le domaine du cholestérol ou de l'hypertension. Cette prolifération de "me-too" peut s'expliquer par la recherche immédiate du profit, qui amène à négliger la recherche de médicaments vraiment innovateurs. Il est d'autant plus facile de mettre sur le marché des médicaments sans réelle plus-value thérapeutique, que les firmes ne doivent pas démontrer que le nouveau produit répond à un besoin ou est meilleur que les médicaments existants. Il suffit de démontrer qu'il a de l'effet et ne comporte pas trop de risques. Le résultat est que des médicaments sont commercialisés qui non seulement ne sont pas supérieurs à ceux déjà disponibles, mais sont parfois même moins efficaces et plus dangereux. En revanche, ils sont presque toujours plus chers. Grâce à un marketing intensif, ils sont quand même souvent très prescrits, au détriment des anciens médicaments.

Peu de produits innovateurs

Selon des données canadiennes, de 2000 à 2004, seules Lilly, Johnson & Johnson (maison-mère de Janssen Pharmaceutica), Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering, et surtout Wyeth ont mis sur le marché des médicaments que l'on peut, sans être trop sévère, considérer comme innovateurs. Quand on examine les médicaments les plus vendus, le résultat est identique pour presque toutes les firmes : il s'agit presque toujours de "me-too". Quant aux médicaments déjà existants, mais proposés avec une nouvelle indication, sous une autre forme ou un autre dosage, beaucoup ont contribué d'une manière importante au chiffre d'affaires des firmes sans pourtant offrir de réels avantages par rapport aux médicaments qui existaient déjà. L'accent que certaines firmes mettent sur le lancement de ce type de

médicaments correspond plus à une stratégie commerciale qu'à un souci de développer des médicaments vraiment utiles aux patients.

Les études cliniques

En ce qui concerne les tests sur l'homme ou "études cliniques", on distingue les tests sur des volontaires sains (phase 1), les tests sur un petit nombre de malades (phase 2) et les tests sur un plus grand nombre de malades (phase 3). Si le médicament échoue à l'une des phases, on ne passe bien sûr plus à la phase suivante.

Les firmes doivent respecter des règles précises en matière d'essais cliniques, car la participation présente des risques, sans bénéfice certain pour les participants. Il faut donc les protéger, un principe de base étant qu'ils doivent recevoir un maximum d'informations sur le comment et le pourquoi de l'étude, les risques éventuels, etc. Il y a ainsi encore d'autres règles à respecter.

Un rôle important incombe ici aux Comités d'éthique. En Belgique, chaque hôpital doit avoir un Comité d'éthique indépendant, qui doit évaluer et autoriser toute étude proposée. Comme il n'y a toutefois aucun contrôle indépendant quant au fonctionnement de ces comités d'éthique, nous ignorons s'ils font ou non correctement ce qu'on attend d'eux. L'étude doit être en principe aussi être autorisée par le Ministère de la Santé, mais cela n'est le plus souvent qu'une simple formalité. Mais, même à supposer que les règles en vigueur soient toujours suivies, elles ne sont pas assez strictes pour prévenir les dérives.

Absence de comparaison pertinente

Si au moins on exigeait que, avant la mise sur le marché, on réalise des études comparant le nouveau médicament au traitement de référence, les autorités de santé (qui doivent décider du remboursement), les médecins prescripteurs et le public en général pourraient, sur base de données plus objectives que le battage publicitaire des firmes, se faire une idée de la réelle valeur du nouveau médicament. Or, comme il est permis de comparer le médicament uniquement à un placebo, plutôt qu'au meilleur médicament disponible (quand il y en a un), les

firmes ne s'en privent pas. Mais ainsi on peut seulement déterminer si le médicament fait mieux qu'un placebo (traitement inactif), mais pas comment il se positionne par rapport au meilleur médicament du moment. On peut en outre se demander si cette manière de faire est toujours acceptable d'un point de vue éthique (donner un placebo à la moitié des patients, alors qu'il existe un traitement qui a une certaine efficacité). Souvent aussi, on compare le nouveau médicament à un médicament existant, mais qui n'est pas le meilleur. Ou on utilise le meilleur médicament, mais pas aux doses recommandées. Cela peut déboucher sur des résultats qui donnent l'impression que le nouveau médicament est plus efficace ou a moins d'effets secondaires, alors qu'en réalité c'est peut-être le contraire. Comme exemple, on peut citer le Vioxx (MSD). Lancé en 1999, il a été présenté comme un véritable remède miracle, n'ayant que des avantages. Ce nouvel anti-inflammatoire a alors été massivement prescrit. Pourtant, dès 1999, des doutes avaient été émis par des observateurs indépendants de l'industrie. Il est aussi apparu que des données essentielles quant aux risques n'avaient initialement pas été publiées et que la comparaison entre le Vioxx et le naproxène (un anti-inflammatoire traditionnel) était insuffisante et déformée. En septembre 2004, le Vioxx a été retiré du marché, car trop dangereux pour le cœur et les vaisseaux. Mais les dégâts étaient faits.

Participants non représentatifs

La firme peut aussi tester le médicament sur des patients qui sont "en trop bonne santé" par rapport aux malades que l'on rencontre dans la pratique quotidienne. Ces patients sont souvent moins sensibles aux effets secondaires. Le médicament paraîtra alors plus sûr qu'il ne l'est en réalité.

On peut aussi multiplier les essais. Il suffit généralement de deux études avec un résultat positif pour que le médicament puisse être autorisé sur le marché. Si en réalité on a effectué en tout 10 essais, dont 8 étaient négatifs, on ne présentera que les deux études positives. Il y a ainsi encore d'autres astuces qui permettent de donner une impression favorable imméritée quant à l'efficacité et la sécurité du médicament que l'on veut mettre sur le marché.

Le marketing

Pour promouvoir leurs médicaments sur prescription, les firmes font de la publicité auprès des médecins. Mais elles disposent encore d'autres moyens, comme les visites des délégués médicaux ou certains avantages offerts aux médecins. Tout cela est réglementé dans une certaine mesure. Les délégués sont censés fournir une information objective sur leurs médicaments. Les cadeaux ne sont autorisés que si leur valeur est limitée. L'hospitalité offerte lors de manifestations scientifiques ne doit pas être disproportionnée par rapport au volet scientifique. Etc. Mais ces règles ne sont pas toujours respectées et ne sont d'ailleurs pas assez strictes.

La publicité pour les médicaments sur prescription destinée au public est en principe interdite chez nous. Mais les firmes ne manquent pas d'inventivité pour quand même créer la demande : pseudo-campagnes d'information sur certaines maladies, sponsoring de groupes d'entraide supposés représenter les patients, présentation des nouveaux médicaments dans les médias grand public par le biais de journalistes complaisants, etc.

Nous avons identifié divers problèmes. Trois exemples parmi d'autres.

Visiteurs médicaux

L'information fournie aux médecins par les délégués des firmes n'est pas toujours correcte et objective. On pourrait s'attendre à ce que les firmes stipulent clairement dans des codes de bonne conduite ce à quoi leurs délégués doivent se tenir. Ainsi, MSD indique explicitement qu'ils ne peuvent pas promouvoir l'usage "hors indication". Mais la plupart des firmes n'en pipent mot.

Les firmes qui communiquent le nombre d'infractions constatées et les sanctions prises sont l'exception.

Les nombreuses infractions aux règles de bonne conduite indiquent que l'autorégulation par les firmes ne suffit pas pour prévenir les abus.

Cadeaux et avantages divers

Diverses firmes ont été impliquées dans des affaires de corruption, par exemple des cadeaux importants à des médecins pour qu'ils prescrivent les médicaments d'une certaine firme.

Les codes de conduite des firmes contiennent parfois des directives

en matière de cadeaux et des règles concernant l'hospitalité offerte lors d'événements scientifiques, mais ce n'est pas toujours le cas. Parfois aussi, les règles sont trop vagues. J&J par exemple indique seulement qu'on doit faire preuve de "bon sens".

Ces lacunes sont étonnantes, en regard de la réalité du problème. Quoi qu'il en soit, nous constatons que l'existence d'un code de conduite détaillé n'a guère d'effet : les firmes avec un bon code sont tout autant impliquées dans des controverses que les autres !

Concurrence et compétitivité

Des firmes se sont rendues coupables de pratiques commerciales illégales, comme la formation de cartels et des ententes sur les prix. Certaines firmes ont conclu des accords illégaux avec des fabricants de génériques, pour que ceux-ci ne proposent pas leurs génériques à des prix "trop bas". Certaines firmes ont refusé de continuer à fournir un médicament aux patients tant que les autorités n'acceptaient pas une augmentation de prix. Et l'on en passe.

La transparence

Nous avons évalué la transparence, tant au niveau général qu'au niveau des questions cruciales de recherche (ex. essais cliniques) et de marketing (ex. budget des forces de vente). En général, GSK et dans une moindre mesure Lilly se détachent pour leur rapportage et leur collaboration à l'enquête (questionnaire et contacts directs). Mais nous déplorons que les firmes soient plus enclines à parler de leurs (beaux) principes que de leurs (mauvaises) pratiques.

Il faut que ça change

Il y a fréquemment un fossé entre les professions de foi des firmes et leurs actions dans la réalité. Et les autorités responsables ont souvent une attitude trop laxiste. En page 2 nous formulons des revendications pour promouvoir une politique du médicament plus soucieuse des intérêts des patients. Nous exigeons notamment une meilleure évaluation avant mise sur le marché, l'obligation de communiquer les résultats de l'ensemble des études, un renforcement de la pharmacovigilance et un contrôle plus poussé des pratiques de marketing. ■

C. Rousseau et M. Vanbellingen