

ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENT: UNE ILLUSTRATION PAR LE VIOXX



VALÉRIE JUNOD

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Essais cliniques de médicament: une illustration par le Vioxx ¹

Ma thèse traite des essais cliniques de médicaments. Son objectif est de décrire et d'analyser les principes scientifiques, économiques et juridiques qui régissent ces essais; l'approche est donc résolument interdisciplinaire. La comparaison entre les droits suisse, européen et américain y tient une place importante, notamment en raison du rôle précurseur joué par les autorités sanitaires américaines.

Plutôt que d'évoquer ces principes et interactions de manière abstraite, une illustration permet de les appréhender concrètement. Le cas du médicament Vioxx fournit l'exemple idéal, en mettant en exergue tant la nécessité scientifique des essais cliniques que leurs incidences économiques et juridiques.

Vioxx (nom générique: rofecoxib) est un médicament sur prescription appartenant à la classe des inhibiteurs de la coxib-2 (appelée communément coxib), dont font partie notamment Bextra et Celebrex. Il s'agit d'un anti-douleur, particulièrement indiqué en cas d'arthrose et d'arthrite. Commercialisé depuis juin 1999 par la société pharmaceutique Merck, il a été brusquement retiré du marché mondial le 30 septembre 2004. Ce retrait a eu un retentissement colossal. Il résultait de l'évaluation intermédiaire de l'essai clinique APPROVe; de celle-ci ressortait que les sujets de recherche recevant le Vioxx subissaient des troubles cardiaques nettement plus fréquents que ceux prenant un placebo (produit complètement inactif auquel a été donné la même apparence que le médicament testé). Autrement dit, l'essai APPROVe a fourni la preuve que le Vioxx cause des troubles cardiaques, en particulier des crises cardiaques (infarctus du myocarde).

Ce n'est bien sûr pas la première fois qu'un médicament doit être retiré du marché en raison de risques n'ayant pas été détectés par l'autorité publique au moment de se prononcer sur la demande de mise sur le marché. En effet, une demande de mise sur le marché s'appuie sur des essais cliniques auxquels n'ont participé, au mieux, que quelques milliers de

¹ Une version de ce texte référencée par notes de bas de page est disponible sur <http://www.conflict-of-interest.org/vioxx.pdf>.

patients. Ce chiffre, même s'il peut paraître élevé, est très nettement inférieur aux millions de patients qui reçoivent le médicament après sa mise sur le marché. Dans le cas du Vioxx, il a été estimé que, aux États-Unis seulement, quelques 20 millions de patients l'ont ingéré. Par conséquent, il est normal que certains effets indésirables, en particulier ceux assez rares, ne soient pas décelés lors des essais cliniques antérieurs à la mise sur le marché.

Dans le cas du Vioxx, les choses se présentent toutefois de manière plus complexe – d'où l'intérêt de cet exemple afin de mettre en lumière le rôle des essais cliniques. Pour le comprendre, revenons quelques années en arrière.

Au moment où l'agence américaine, la Food and Drug Administration (FDA), donne son autorisation de mise sur le marché (AMM) au Vioxx, les essais cliniques analysés ne révèlent guère d'indices de toxicité cardiovasculaire. L'hypothèse d'un tel risque a certes été posée en raison du mécanisme d'action des coxibs. Cependant, le risque ne s'est pas concrétisé lors des essais cliniques pre-AMM. Aussi, en mai 1999, la FDA approuve-t-elle le Vioxx au terme d'une procédure accélérée qui n'aura duré que six mois.

Toutefois, Merck n'est alors pas parvenue à convaincre la FDA que le Vioxx est plus efficace contre les douleurs que les médicaments classiquement utilisés, à savoir les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) tels le naproxen ou le diclofenac. Plus gênant pour la société américaine, celle-ci n'a pas non plus convaincu la FDA que Vioxx est moins toxique pour l'estomac que les AINS. Or, un tel bénéfice gastro-intestinal est *la* raison pour laquelle les médicaments de la classe des coxibs ont été développés. C'est ce bénéfice qui doit leur permettre de s'emparer des parts de marché des AINS, médicaments d'ancienne génération disponibles à très prix bas et généralement sans prescription.

Pour convaincre la FDA de l'existence d'un tel bénéfice et donc obtenir l'autorisation d'en faire état dans la notice d'emploi du Vioxx, Merck lance dès janvier 1999 un essai clinique randomisé, en double-aveugle, multi-centrique. En comparant Vioxx au naproxen, l'essai clinique VIGOR a pour but de démontrer sa moindre toxicité sur l'estomac des patients. Huit mille patients sont recrutés. Ceux souffrant de troubles cardiaques et/ou devant prendre régulièrement de l'aspirine à

titre cardio-préventif ne peuvent y participer. Autrement dit, la population de sujets de recherche étudiée dans l'essai VIGOR n'est pas particulièrement susceptible de souffrir de problèmes cardiaques. Et pourtant, début 2000, au terme de neuf mois d'étude, Merck est confrontée à un double résultat qui ne la satisfait que partiellement. Oui, Vioxx est moins nocif sur l'estomac que le comparatif naproxen. Mais, les sujets de recherche ayant reçu le Vioxx ont subi davantage de troubles cardiaques que les sujets ayant reçu le naproxen.

La nouvelle est potentiellement dramatique pour Merck. En effet, même sans notice d'emploi faisant état d'un bénéfice gastro-intestinal démontré, le Vioxx a acquis des parts de marché considérables. En 2000, son chiffre d'affaires annuel dépasse les 2 milliards de dollars, faisant de lui un blockbuster. Le Vioxx est destiné à devenir le produit-phare de Merck. Il peut être prescrit à une population très nombreuse et en constante croissance démographique: les "seniors". Malgré la notice d'emploi qui recommande un usage bref, le Vioxx est souvent utilisé pendant de longues périodes, voire même de manière chronique. En d'autres termes, le Vioxx présente les attributs du parfait blockbuster. Certes, il se partage le marché des coxibs avec d'autres produits, notamment le Celebrex de Pfizer, mais ce marché est suffisamment profitable pour deux entreprises.

En juin 2000, les résultats de l'essai VIGOR sont communiqués aux agences du médicament, et notamment à la FDA américaine. Comme le veut la loi et la pratique, ces résultats doivent être intégrés à la notice d'emploi, afin que les médecins et, dans une moindre mesure, les patients puissent prendre une décision éclairée sur les risques et bénéfices du produit. En raison de la faiblesse de la FDA – faiblesse imputable tant à des motifs institutionnels que juridiques –, la discussion sur les modifications à apporter à la notice d'emploi du Vioxx va prendre près de 18 mois. Plus qu'un débat scientifique, c'est une véritable négociation entre la FDA et Merck qui s'engage. L'argument de Merck (pour défendre son produit et s'opposer à une mise en garde cardio-vasculaire trop sévère) est que l'essai VIGOR n'a pas prouvé le lien de causalité entre Vioxx et les troubles cardio-vasculaires. Selon Merck, le pourcentage plus élevé d'infarctus dans le groupe Vioxx s'explique par ... le caractère cardio-protecteur du naproxen. Plus préci-

sément, Merck défend la thèse que Vioxx est neutre pour le cœur, alors que le naproxen protège le cœur des patients, à l'image de l'aspirine, médicament dont les vertus cardio-protectrices sont scientifiquement avérées. L'argument de Merck repose sur certaines similarités entre le naproxen et l'aspirine, mais sans que les vertus cardio-protectrices du naproxen n'aient, elles, été prouvées par essai clinique. L'argument de Merck, sans être illogique, n'est donc pas scientifiquement établi. Inversement, la FDA ne peut pas prouver la thèse contraire. Au bout de plusieurs mois de négociation, en avril 2002, la notice d'emploi est finalement modifiée pour inclure un avertissement sur les risques cardio-vasculaires, mais la formulation est suffisamment peu inquiétante pour ne pas trop nuire aux ventes du Vioxx.

La logique scientifique aurait voulu que Merck lance dans les plus brefs délais un grand essai clinique pour confirmer ou infirmer son argument. Quatre ans s'écourent sans qu'une telle information n'émerge. Au sein de Merck, des discussions ont lieu sur la nécessité de conduire un tel essai et sur la façon de le concevoir. En attendant, la force de vente de Merck minimise le possible risque cardio-vasculaire. La FDA devra même adresser à Merck une lettre d'avertissement, critiquant de manière sévère les assertions – fausses – d'une parfaite sécurité cardio-vasculaire du Vioxx. Plus tard, la divulgation d'emails internes du département marketing jettera une lumière crue sur les pratiques commerciales de l'entreprise américaine.

Début 2000, Merck choisit cependant d'initier un grand essai clinique dont l'objectif n'est pas de tester la sécurité cardiovasculaire du Vioxx, mais d'explorer une possible nouvelle indication thérapeutique. L'entreprise envisage en effet d'obtenir une AMM l'autorisant à vendre et promouvoir son médicament comme prévenant les polypes à l'origine de cancer colorectaux. L'essai clinique APPROVe doit démontrer que le Vioxx prévient de tels polypes. L'essai est mené contre placebo et doit durer trois ans. 2'500 sujets de recherche sont recrutés. Cette fois encore, les personnes qui souffrent de troubles cardiaques sont exclues. En revanche, environ 500 personnes prenant régulièrement de l'aspirine faiblement dosée à des fins cardio-protectrices peuvent y

participer. Par rapport à l'essai VIGOR, les critères de participation sont plus larges et correspondent à une population de patients plus proche de la réalité clinique.

Le 23 septembre 2004, le comité chargé d'évaluer périodiquement les résultats intermédiaires de l'essai APPROVe arrive à la fameuse conclusion, évoquée en début d'article, que les sujets de recherche recevant le Vioxx subissent davantage d'incidents cardiaques que les sujets ayant reçu un placebo. Merck met immédiatement fin à l'essai APPROVe, deux mois avant la date d'échéance initialement prévue. Cette fois, la conclusion est inattaquable, puisque le comparatif utilisé, un placebo par définition inerte, ne peut pas avoir protégé le cœur des sujets de recherche. C'est la preuve scientifique que le Vioxx est bien la cause des infarctus.

Sans attendre, Merck retire le Vioxx dans le monde entier. Son communiqué de presse insiste sur son devoir éthique vis-à-vis des patients.

Mais les problèmes du géant pharmaceutique viennent seulement de commencer. Tout d'abord, le cours de l'action Merck décroche. Le 1er septembre 2004, l'action se vend à 39 dollars; le 1er octobre 2004, elle ne vaut plus que 29 dollars. La chute du cours boursier suscite la colère des actionnaires qui, comme c'est souvent le cas aux États-Unis dans pareilles circonstances, ouvrent action en justice pour violation du devoir d'information boursière dû aux investisseurs. De même, des employés de Merck saisissent la justice en invoquant une atteinte à leurs droits de pensionnés.

Comme c'est toujours le cas aux États-Unis, les patients ayant pris du Vioxx ouvrent eux aussi action. La gamme des troubles cardiaques invoqués par les plaignants varie fortement. Certains réclament d'être indemnisés simplement pour le risque résiduel qui demeure après avoir arrêté le Vioxx. Quelques 27'000 actions sont dénombrées. Certains patients européens tentent même leur chance aux États-Unis, estimant que leurs perspectives de succès y sont bien meilleures qu'auprès de leurs tribunaux locaux.

De manière plus originale, la justice est aussi saisie d'actions de consommateurs se plaignant d'avoir trop payé pour le Vioxx. Leur argument? S'ils avaient été avertis du risque cardio-vasculaire, ils n'auraient pas acheté le Vioxx ou l'auraient acheté moins cher. Tant les

patients utilisateurs finaux que les tiers payeurs, notamment des assureurs et des entités gouvernementales, réclament d'être remboursés.

En 2007, le nombre de patients lésés représentés par avocats avoisine les 50'000. Les frais de défense de la société pharmaceutique sont d'autant plus considérables que le droit de procédure américain sur les moyens de preuve ("*discovery*") est nettement plus généreux que les droits européens. Merck doit mettre à disposition des plaignants des millions de documents. A eux seuls, les emails échangés par les employés de Merck sont un casse-tête juridique.

Fin 2007, Merck, qui avait initialement proclamé une position intransigeante – refus des compromis judiciaires et stratégie agressive de défense –, change d'avis. Un accord de grande ampleur est proposé aux plaignants américains lésés par le Vioxx. Le coût de cette transaction est chiffré à près de 5 milliards de dollars. Il doit mettre fin à la grande majorité des procès basés sur la responsabilité du fait des produits. L'indemnisation moyenne, après prélèvement des frais d'avocats (le plus souvent des "*contingency fees*"), est estimée à 100'000 dollars.

Au 1er janvier 2008, l'action Merck est remontée à 57 dollars. Merck a remplacé son blockbuster Vioxx par cinq médicaments-phares, dont son illustre vaccin Gardasil. Quelques procès vont se poursuivre, mais la menace juridique est maintenant revenue à des proportions somme toute gérables. Merck a évité une catastrophe judiciaire du type de celle ayant plombé durablement Wyeth (plus de 20 milliards de dollars suite au retrait des médicaments "fen-phen" Pondimin et Redux).

En revanche, le cataclysme a eu des répercussions durables sur les autres acteurs de la scène pharmaceutique. La FDA en sort largement discréditée, notamment pour n'avoir pas exigé immédiatement une étude scientifique sur la sécurité du Vioxx. Fin 2007, une révision législative ("*Food and Drug Administration Amendments Act of 2007*") contraint l'agence à davantage de transparence et renforce ses pouvoirs. Néanmoins, les reproches d'une agence trop dépendante de l'industrie pharmaceutique continuent de pleuvoir.

Les revues médicales sont également prises dans la tourmente. Le prestigieux *New England Journal of Medicine*, qui avait accepté, après examen par un comité de relecture indépendant ("*peer-review*"), de publier tant l'étude VICOR que l'étude APPROVe, remet en cause cer-

taines de leurs conclusions. Fin 2005, il critique les auteurs de l'étude VIGOR pour avoir caché que les bénéfices gastro-intestinaux avaient été calculés sur une période légèrement plus longue que les risques cardio-vasculaires. Si risques et bénéfices avaient été recensés sur la même période (longue), le risque cardio-vasculaire serait apparu, non pas 4 fois plus élevés, mais 5 fois plus élevés. Un risque aussi élevé aurait rendu hautement douteux l'argument de Merck relatif au caractère cardio-protecteur du naproxen. En été 2006, le *New England Journal of Medicine* doit également publier le correctif des auteurs de l'étude APPROVe; ceux-ci se sont en effet trompés dans le choix de l'outil statistique fixant le moment à partir duquel le risque cardio-vasculaire fait son apparition. Se fondant sur une analyse *post hoc* intrinsèquement moins fiable, l'article original défendait la thèse – hautement favorable aux intérêts judiciaires de Merck – que ce risque n'apparaissait qu'au bout de 18 mois d'utilisation du Vioxx. Une fois l'erreur statistique corrigée, l'affirmation doit être retirée. D'un point de vue scientifique et statistique, l'essai APPROVe ne peut exclure un risque beaucoup plus précoce, augmentant d'autant le nombre de plaignants potentiels. Des recherches complémentaires publiées dans d'autres revues réputées affirment que le risque cardio-vasculaire aurait pu – et dû – être identifié beaucoup plus tôt.

L'histoire Vioxx illustre magnifiquement les tensions au sein du secteur pharmaceutique. Les médicaments sont des produits hautement régulés, ce qui n'empêche pas les controverses scientifiques, les doutes sur l'efficacité des autorités publiques ainsi qu'une judiciarisation croissante des échecs médicamenteux. Droit, science et intérêts économiques y apparaissent étroitement liés. Leur coexistence est généralement pacifique et bénéfique à tous. Plus rarement, des tensions, des incertitudes ou des lacunes surgissent. Leurs conséquences sociales peuvent être lourdes: aux États-Unis, il a été estimé que 55'000 personnes seraient mortes d'un infarctus dû au Vioxx.