Célécoxib et "essai CLASS" : un exemple de manipulations industrielles

Le *célécoxib* (Celebrex°) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) présenté comme "sélectif" de la cyclo-oxygénase 2, alias COX-2 (1,2). Une autorisation de mise sur le marché a été accordée en décembre 1998 aux États-Unis d'Amérique et en 1999-2000 dans l'Union européenne, selon la procédure de reconnaissance mutuelle (3,4). Il a été établi sans ambiguïté que son efficacité, uniquement symptomatique (douleurs, etc.) n'est en rien supérieure à celle des AINS classiques. En revanche sa "sélectivité" pour la COX-2 a été fortement mise en avant, censée expliquer une hypothétique moindre fréquence d'effets indésirables gastroduodénaux. En France, la firme le commercialisant a d'ailleurs obtenu que Celebrex° soit remboursable par l'assurance maladie à un prix nettement supérieur à celui des autres AINS non spécifiques, déjà présents sur le marché. Cela s'est traduit par une dépense très élevée pour les caisses (lire pages 622 et 625).

Les données cliniques mises en avant pour revendiquer un avantage gastroduodénal ont été pour l'essentiel tirées d'une étude dite "essai CLASS" (5). L'histoire de cet "essai CLASS" mérite d'être détaillée, car elle est révélatrice à elle seule d'un bon nombre de dysfonctionnements dans l'évaluation des nouveaux médicaments et de leurs conséquences, y compris sociales.

Publication "accélérée" de résultats avantageux

L'"essai CLASS" a été publié le 13 septembre 2000, dans une revue médicale américaine prestigieuse, le *JAMA* (*Journal of the American Medical Association*) (5). Il a bénéficié d'une procédure dite "JAMA-EXPRESS", appliquée par la Rédaction de cette revue quand elle souhaite favoriser au mieux la « *dissémination rapide de résultats de travaux scientifiques de grande qualité* » et « *l'amélioration de la santé publique* » (6). Dans cette procédure, les relecteurs, prévenus par la Rédaction du *JAMA*, ont 48 heures pour examiner l'article et rendre leur avis, et les auteurs ont 48 heures pour répondre de façon satisfaisante aux demandes de modifications (**a**).

Ambiguïté dans les critères de jugement. En résumé, cette version a présenté l'"essai CLASS" comme un essai avec tirage au sort, alias essai randomisé, en double aveugle, conçu pour comparer les effets indésirables gastroduodénaux du *célécoxib* à ceux d'autres AINS (1,5). Il s'était déroulé de septembre 1998 à mars 2000. 8 059 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde avaient été inclus pour recevoir pendant 6 mois, soit du *célécoxib* à raison de 800 mg par jour, soit du *diclofénac* (Voltarène ° ou autre) à raison de 150 mg par jour, soit de l'*ibuprofène* (Brufen° ou autre) à raison de 2 400 mg par jour. L'article indique que le tirage au sort avait alloué les traitements dans des rapports 2/1/1 (2 patients sous *célécoxib* pour 1 sous *diclofénac* et 1 sous *ibuprofène*), ce qui est un peu inhabituel.

Le critère principal de jugement avait été défini par 2 définitions distinctes, sans choisir très clairement l'une ou l'autre en priorité, contrairement aux bonnes pratiques dans ce domaine : le critère "ulcères compliqués", c'est-à-dire compliqués de perforation, hémorragie ou sténose, critère pertinent du point de vue clinique et largement utilisé dans les essais du même genre ; et un critère combiné "ulcères compliqués + symptômes bénins" (5).

Tous les signataires de l'article étaient salariés ou rémunérés par la firme Pharmacia, qui a financé l'"essai CLASS" (5).

Résultats mitigés, en apparence favorables à 6 mois. Les auteurs ont présenté des incidences annuelles calculées à partir des chiffres à 6 mois. À l'examen de cette version, on pouvait déjà constater que les résultats étaient en fait mitigés. Quand on considère les ulcères compliqués, l'incidence annuelle n'a pas été statistiquement différente sous *célécoxib* et sous autre AINS (0,76 % versus 1,45 %, p = 0,09) (**b**) (1,5).

Si l'on considère le critère combiné ulcères compliqués + symptômes bénins, l'incidence annuelle (là aussi calculée à partir des chiffres à 6 mois) a été statistiquement moindre sous *célécoxib* (2,08 % versus 3,54 %, p=0,02) (5).

En décembre 2000, sur la base du dossier alors disponible, la *revue Prescrire* a estimé d'une part qu'il n'était pas démontré que le risque d'effets indésirables digestifs graves soit moindre sous *célécoxib*, et d'autre part que l'avantage en termes d'effets peu graves restait à confirmer pour des doses banales d'AINS, les doses employées dans l'"essai CLASS" ayant été les doses maximales selon les résumés des caractéristiques (RCP) en France (1). Dans son avis daté du 11 octobre 2000, la Commission de la transparence de l'Agence française des produits de santé avait estimé que le produit apportait une amélioration modeste du service médical rendu (niveau III), en termes de tolérance, sans faire mention de l'"essai CLASS" publié un mois plus tôt (7).

Une série de distorsions favorisant le célécoxib

Aux États-Unis d'Amérique, le *célécoxib* a été mis sur le marché avant la publication de l'"essai CLASS", et le RCP comportait les mentions habituelles des RCP d'AINS en ce qui concerne les effets indésirables gastroduodénaux (3,8,9). La firme a alors présenté un dossier à l'Agence améri- ►►

a- Sur le processus d'élaboration des articles dans ce type de presse médicale, lire : Prescrire Rédaction "Le chemin d'un article – deuxième partie : les revues de publications primaires" Rev Prescr 2000 ; ***20*** *(207) : 466-468.*

b- Le seuil très largement admis, pour parler de différence statistiquement significative à propos du critère de jugement principal d'un essai comparatif, est p inférieur ou égal à 0,05. Quand p = 0,05, il y a 5 chances sur 100 d'observer par hasard une différence si les médicaments sont en réalité équivalents sur le critère considéré. Quand p = 0,09, cette probabilité augmente à 9 chances sur 100. Etc.

Pour les critères secondaires, on exige un "p" plus petit.

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ENQUÊTE

caine du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), en vue d'obtenir une modification du RCP qui fasse mention d'un avantage gastroduodénal de sa spécialité Celebrex°.

La FDA a examiné de façon critique ces données en septembre 2000, et un débat public contradictoire a eu lieu en février 2001. Les comptes rendus ont ensuite été rendus librement accessibles sur le site internet de la FDA (8,9,10).

L'"essai CLASS" est alors apparu sous un tout autre jour.

L'examen attentif des centaines de pages ainsi consultables et la mise en évidence des distorsions entre les données fournies à la FDA et la version publiée dans le *JAMA* ont nourri un vaste débat, principalement d'abord dans le *JAMA* fin 2001, puis le *British Medical Journal* (*BMJ*) à la mi-2002 (11à16).

Deux essais distincts et non un seul. L'"essai CLASS" est en réalité le regroupement de 2 essais distincts, l'un comparant *célécoxib* versus *diclofénac* (2 prises par jour ; essai N49-98-02-102), l'autre comparant *célécoxib* versus *ibuprofène* (3 prises par jour ; essai N49-98-02-035) (8). Les protocoles étaient analogues, mais les essais ont différé de façon notable sur certaines caractéristiques des patients, caractéristiques qui pouvaient de surcroît influer sur les résultats. Ainsi, la consommation d'alcool a été plus fréquente dans l'essai *diclofénac* que dans l'essai *ibuprofène* (p<0,001), de même que les antécédents d'effets indésirables digestifs des AINS (p<0,001) (8).

Résultats tronqués. La version publiée dans le *JAMA* présente des incidences annuelles, qui ont été calculées à partir des données à 6 mois (1,5).

Or la durée de traitement prévue était en réalité de 6 mois au moins, et jusqu'à 12 mois dans l'essai versus *diclofénac*, et 15 mois dans l'essai versus *ibuprofène*, les essais pouvant être interrompus après 6 mois dès qu'un nombre prédéterminé d'événements gastroduodénaux étaient survenus (8). Au total, environ la moitié des patients ont suivi le traitement pendant au moins 9 mois. Et il existe des données concernant les résultats en fin de chaque essai, y compris à 12 mois.

En fait, quand on considère le critère classique, qui est aussi le plus exigeant (ulcères compliqués), il n'est pas apparu en fin d'essai de différence statistiquement significative, ni entre le *célécoxib* et l'ensemble des autres AINS selon l'analyse regroupant les 2 essais (p = 0,414), ni entre le *célécoxib* et le *diclofénac* (p = 0,64), ni entre le *célécoxib* et l'*ibuprofène* (8,14). L'incidence a été de l'ordre de 0,5 % avec les 3 médicaments, les courbes d'incidence en fonction du temps s'écartant pendant les premiers mois, puis se rapprochant ensuite. En toute rigueur méthodologique, d'autres analyses n'ont plus guère de valeur dès lors qu'il n'apparaît pas de différence statistiquement significative sur un critère principal de jugement.

Si l'on considère le critère combiné, l'incidence en fin d'essai a dépassé légèrement 1 %. La différence entre *célécoxib* et ensemble des AINS n'a pas été réellement statistiquement significative (p = 0,04 alors qu'il ne s'agit pas clairement du critère principal de jugement, et que le regroupement des essais est discutable) (**c**). La différence entre *célécoxib* et *diclofénac* n'a pas été significative (p = 0,296).

Au total, en juin 2002, la FDA a maintenu les mises en garde classiques des AINS dans le RCP du *célécoxib*, en rapportant quelques données à 9 mois des essais regroupés dans l'"essai CLASS" (3,17).

Conséquences : patients et soignants bernés au prix fort. L'acceptation crédule des résultats de l'"essai CLASS", largement diffusés, a eu diverses conséquences, en France comme ailleurs (16).

Le nombre de patients recevant une ordonnance comportant un AINS a été accru (lire page 622). Les dépenses de l'assurance maladie ont fortement augmenté, sans bénéfice démontré en termes de santé publique (lire page 625).

Les pouvoirs publics sont restés inconsistants, et ont demandé en juin 2002 une "réévaluation" de la balance bénéfices-risques du *célécoxib*, alors que les données résumées plus haut sont disponibles depuis 2001 (18). L'Agence française des produits de santé a rappelé en juillet 2002 les dangers des AINS, y compris les inhibiteurs "sélectifs" de la COX-2, et a annoncé une réévaluation au niveau européen (**d**) (19,20).

L'opacité de l'Agence européenne du médicament a été flagrante : fin juillet 2002, l'interrogation de son site internet ne trouvait qu'un seul document à ce sujet, à savoir quelques lignes annonçant une réévaluation du produit, dans un communiqué de presse au titre anodin (21,22).

Des enseignements à tirer pour chacun, et des solutions simples

L'histoire de l'"essai CLASS" montre une fois de plus que faire la balance entre les bénéfices et les risques d'un médicament (ou de toute autre thérapeutique) nécessite une étude attentive de toutes les données, provenant des diverses sources existantes.

Quelques jours d'examen hâtif par quelques relecteurs, fussent-ils triés sur le volet parmi des spécialistes par une revue médicale réputée, ne suffisent manifestement pas à établir la vérité. De telles publications ne doivent pas être prises pour argent comptant, mais examinées de façon critique. Le financement entièrement privé des recherches cliniques ayant des conséquences potentiellement importantes pour la santé publique expose à un conflit d'intérêts majeur, où domine l'intérêt commercial des firmes. On ne peut pas raisonnablement attendre que dans ces conditions les firmes soient sainement juges et parties, et le risque de fraude est réel.

L'absence de registre public librement accessible répertoriant tous les essais cliniques comparatifs en cours empêche le contrôle extérieur de la recherche.

L'opacité des agences du médicament européenne et française, et leur manque de moyens documentaires indépendants des firmes, laissent le champ libre aux manipulations des données, des prescripteurs et des patients par le lobbying industriel, aux dépens de la santé publique et de l'intérêt collectif.

En regard, des solutions simples sont évidentes : professionnels et patients avisés se référant à des sources d'information indépendantes sur les thérapeutiques ; agences du médicament transparentes et exigeantes en matière de niveau de preuves de progrès thérapeutiques ; financement public de la recherche clinique.

©LRP

c- La firme a argumenté le choix de ne publier que les résultats à 6 mois, et de mettre en avant l'analyse selon le critère combiné, en prétendant que les ulcères symptomatiques étaient annonciateurs d'ulcères compliqués. Cependant, aucun des patients ayant souffert d'un ulcère compliqué n'avait eu auparavant d'ulcère symptomatique, et 75 % n'avaient même pas eu de trouble digestif préalable (réf. 15,16).

d- Un premier bilan des notifications des effets indésirables du célécoxib observés en France après sa mise sur le marché a été rendu public, discrètement, en avril 2002, à l'occasion d'un congrès de pharmacovigilance (réf. 23). En résumé, de novembre 2000 à octobre 2001, une soixantaine de complications digestives graves (perforations, ulcères, hémorragies) sous célécoxib avaient été notifiés en France. En décembre 2001, un bilan des notifications aux États-Unis d'Amérique faisait état de 36 décès par accident digestif grave (tel que perforation ou hémorragie) liés au célécoxib et notifiés entre 1998 et octobre 2000 (réf. 24).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "célécoxib et arthrose ou polyarthrite rhumatoïde – aussi décevant que le rofécoxib - Celebrex°" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (212) : 803-808.
2- Montastruc JL "Les "coxibs" dans l'actualité" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (217) : 392.
3- US Food and Drug Administration "FDA talk paper – Labeling changes for arthritis drug Celebrex" 7 June 2002. Site internet http://www.fda.gov consulté le 13 juin 2002 (sortie papier disponible : 1 page).
4- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Product detail, Celebra, 6856". Site internet http://mri.medagencies.com consulté le 21 juin 2002 (sortie papier disponible : 9 pages).
5- Silverstein FE et coll. "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis – the CLASS study : a randomized controlled trial" *JAMA* 2000 ; **284** (10) : 1247-1255.
6- Winker MA et Fontanarosa PB "JAMA-EXPRESS : rapid peer review and publication" *JAMA* 1999 ; **281** (18) : 1754-1755.
7- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Commission de la transparence "Avis de la commission - Celebrex" 11 octobre 2000. Site internet http://afssaps.sante.fr consulté le 31 juillet 2002 (sortie papier disponible : 7 pages).
8- US Food and Drug Administration "Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009 Medical officer review" 20 september 2000. Site internet http://www.fda.gov consulté le 28 juillet 2002 (sortie papier disponible : 100 pages).
9- Department of Health and Human

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Services - Food and Drug Administration – Center for Drug evaluation and Research – Arthritis advisory Committee "NDA 20-998/S-009, Celebrex, (celecoxib) (Searle)" 7 february 2001. Site internet http://www.fda.gov consulté le 28 juillet 2002 (sortie papier disponible : 236 pages).
10- Prescrire Rédaction "Sites web - FDA" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (221) : 705-706.
11- Hrachovec JB et coll. "Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib - letters " *JAMA* 2001 ; **286** (19) : 2398-2399.
12- "Cox-2 inhibitors update : do journal publications tell the full story ?" *Ther Lett* 2002 (43) : 2 pages.
13- "Manipulation of data in favour of COX- 2 - inhibitors in CLASS and VIGOR" *Arznei-Telegramm* 2001 ; **32** : 87-88.
14- Jüni P et coll. "Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs ?" *BMJ* 2002 ; **324** : 1287-1288.
15- "Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs ? – letters" *BMJ* 2002 ; **325** : 161-164.
16- "Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs ? – electronic letters". Site internet http://bmj.com consulté le 28 juillet 2002 (sortie papier disponible : 26 pages).
17- US Food and Drug Administration "Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009 new labelling". Site internet http://www.fda.gov consulté le 28 juillet 2002 (sortie papier disponible : 25 pages).
18- Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées "Communiqué de presse – Réévaluation du Celebrex par la commission de la transparence" 19 juin 2002 : 1 page.
19- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Communiqué de presse – Réévaluation des anti-inflammatoires inhibiteurs de la COX-2" 22 juillet 2002. Site internet http://afssaps.sante.fr consulté le 31 juillet 2002 (sortie papier disponible : 1 page).
20- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Recommandations sur la prescription et la surveillance d'un traitement par coxib" 28 juin 2002 : 4 pages.
21- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Search results for 'celecoxib'". Site internet http://eudrams.is.eudra.org consulté le 31 juillet 2002 (sortie papier disponible : 1 page).
22- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Press release – European agency for the evaluation of medicinal products : committee for proprietary medicinal products – Meeting of 23 to 25 July 2002". Site internet http://www.emea.eu.int consulté le 31 juillet 2002 (sortie papier disponible : 2 pages).
23- Zenut M et coll. "Safety profile of selective COX2 inhibitors : review of the French pharmacovigilance database" *6ème congrès annuel de la société française de pharmacologie / 23èmes journées de pharmacovigilance* Rennes avril 2002 : page 7 (abstract O34).
24- Weaver J et coll. "GI events leading to deaths in association with celecoxib and rofecoxib" *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** (12) : 3449-3450.

Dépenses pharmaceutiques

Medic'am 2001 : la déferlante de Celebrex°

Medic'am, publié par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), est une synthèse statistique issue du codage des médicaments prescrits et présentés au remboursement du régime général. Medic'am couvre environ 70 % des dépenses pharmaceutiques françaises remboursées (**a**) (1).

Dépenses en hausse de 8,6 %. Les remboursements effectués par la Cnamts en 2001 affichent une augmentation de 8,6 % par rapport à l'année 2000, soit une progression inférieure à celle qui fut observée entre 1999 et 2000 : 10,7 % (1,2). La dépense selon Medic'am s'est élevée en 2001 à 10,8 milliards d'euros (+ 859 millions d'euros par rapport à 2000) (1).

En montants remboursés, Mopral° (*oméprazole*, 290 millions remboursés), et Tahor° (*atorvastatine*, 185 millions), confortent leur position sur les deux premières marches du podium. Ils ont coûté respectivement 19,3 % et 26,4 % plus cher à la Cnamts en 2001 qu'en 2000 (1). La dépense pour la spécialité Plavix° (*clopidogrel*) ne passe pas inaperçue, désormais au 5e rang, derrière Zocor° (*simvastatine*) et devant Prozac° (*fluoxétine*).

En quantités remboursées, selon Medic'am, le *paracétamol* non associé reste le médicament le plus prescrit en volume : plus de cent millions d'unités remboursées en 2001 pour Efferalgan° et Doliprane°, aux deux premières places du classement en volume. Le *paracétamol* non associé occupe la deuxième place des substances en montants remboursés (179 millions d'euros), derrière l'*oméprazole* (Mopral° + Zoltum°, 334 millions) (1). Viennent ensuite trois statines, l'*atorvastatine* (Tahor°) s'intercalant entre deux statines mieux évaluées : *pravastatine* (Elisor° + Vasten°) et *simvastatine* (Zocor° + Lodalès°) (1).

Irruption de Celebrex° à la 3e marche du podium. Celebrex° (*célécoxib*), l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) objet de polémiques (lire pages 623-625), fait irruption à la 3e place des dépenses. Commercialisé en France à partir du 4e trimestre 2000 aux prix élevés de 18,13 € (30 gélules à 100 mg) et 35,20 € (30 gélules à 200 mg) (**b**) malgré une amélioration du service médical rendu (ASMR) modeste (niveau III), et sous les feux d'une forte promotion, le *célécoxib* a grevé la Cnamts d'une dépense de 125,1 millions d'euros en 2001 (1).

Les auteurs de Medic'am soulignent que la prescription de cet AINS présenté comme ayant moins de risque digestif s'accompagne pourtant d'une coprescription d'anti-ulcéreux dans une proportion comparable aux AINS classiques (1).

L'autre "coxib", Vioxx° (*rofécoxib*) doit se contenter de la 76e place (29 millions d'euros remboursés) (1), mais il est vrai que Vioxx° n'est remboursable que depuis juin 2001 (3).

En quantités remboursées, l'*aspirine* reste l'AINS le mieux placé, avec Aspégic° en 12e position. Voltarène° (*diclofénac*) arrive ensuite (28e), suivi d'Advil° (*ibuprofène*, (31e)) (1).

En somme. Les résultats de Medic'am continuent de fournir des informations utiles et d'alimenter la réflexion.

Le palmarès révélé par Medic'am 2001 est assez consternant : les places de Tahor° et Celebrex° notamment prouvent une nouvelle fois que le succès des spécialités doit souvent plus à la pression promotionnelle des firmes qu'à la démonstration d'un avantage dans des essais cliniques. Un message décourageant pour les firmes qui seraient tentées de mieux faire, et de jouer la carte du progrès thérapeutique.

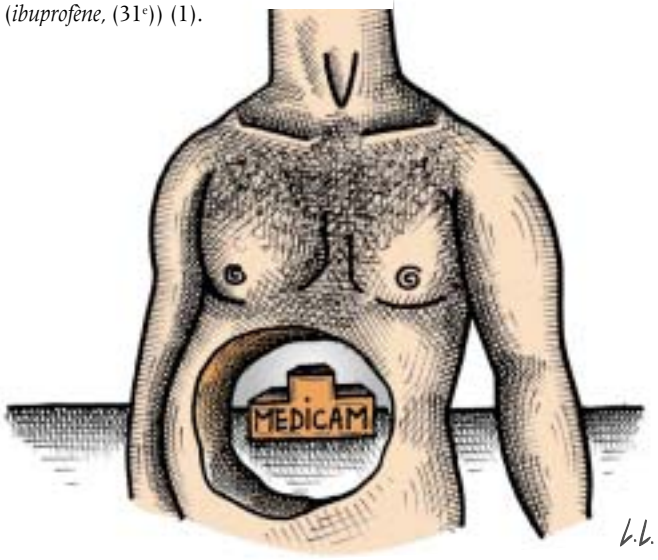
©LRP

a- Les données fournies par Médic'am concernent le Régime général de la Cnamts, en métropole, hors sections locales mutualistes. Ces dépenses pour l'année 2001 ont atteint 10,8 milliards d'euros (15 milliards pour l'ensemble des régimes) (réf. 1).

b- La dépense médicamenteuse avec 200 mg par jour de Celebrex° est de l'ordre de 1,17 € ; elle est de l'ordre de 0,34 € pour 75 mg par jour avec Voltarène° 75 LP.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- "Medic'am – Les médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours des années 2000 et 2001" Cnamts, Paris 2002 : 131 pages. Site internet www.cnamts.fr consulté le 15 juillet 2002.
2- "Medicam – Les médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours des années 1999 et 2000" Cnamts, Paris 2001 : 96 pages. Cité dans : Prescrire Rédaction "La dépense pharmaceutique en 2000 selon Medicam" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (223) : 855-856.
3- Prescrire Rédaction "Vioxx° remboursable" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (220) : 589-590.



Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement