Oséltamivir : rétention manifeste d'information, AMM injustifiable

L'*oséltamivir* (Tamiflu°) est un antiviral censé exercer un effet inhibiteur sur l'enzyme neuraminidase du virus de la grippe (1).

Son efficacité en prévention des complications de la grippe est mal cernée, tandis que ses effets indésirables sont avérés (2,3).

Des données d'évaluation non publiées par la firme. En 2009, le groupe de travail Infections respiratoires aiguës du Réseau Cochrane a publié une mise à jour de sa synthèse méthodique de l'évaluation des inhibiteurs de la neuraminidase dans le traitement et la prévention de la grippe chez les adultes (4,5).

Ce groupe a recensé une méta-analyse de 10 essais cliniques comparatifs randomisés de l'*oséltamivir* paraissant rapporter une évaluation en termes de complications de la grippe. Sur ces dix essais, seuls deux avaient abouti à des comptes rendus publiés ; les huit autres n'étaient pas publiés et les résultats des données invérifiables (5,6). Les quelques données accessibles à un examen critique ne permettaient pas de cerner l'efficacité de l'*oséltamivir* en termes de réduction des complications de la grippe (4). Mais, la firme Roche et les autorités de santé s'appuyaient sur les données de ces dix essais censées démontrer l'efficacité contre les complications de l'infection grippale.

Ce groupe du Réseau Cochrane a cherché alors à obtenir les données manquantes auprès de la firme. Il a été activement soutenu dans son initiative par le *British Medical Journal* (*BMJ*) (5,6,7).

En réponse, Roche s'est engagé, fin 2009, à fournir la totalité des données des dix essais comparatifs randomisés (6). Fin 2012, Roche n'avait toujours pas tenu son engagement. Début 2013, l'ensemble des données d'évaluation clinique de l'*oséltamivir* n'est toujours pas disponible (5).

Plainte déposée auprès du médiateur de l'Union européenne. À l'occasion d'une nouvelle mise à jour de la synthèse méthodique sur les inhibiteurs de la neuraminidase, ce groupe du Réseau Cochrane a demandé la totalité des rapports d'études cliniques (en anglais : clinical study reports) détenus par l'Agence européenne du médicament (EMA) ayant servi de base à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Tamiflu° (8).

Les rapports incomplets transmis par l'EMA en 2011, et son refus de demander à Roche de fournir les données manquantes, ont motivé le Réseau Cochrane à déposer une plainte auprès du médiateur de l'Union européenne (8). Par cette plainte, il est demandé à l'EMA d'exiger de la firme Roche l'ensemble des données pour les soumettre à nouveau à évaluation et les rendre accessibles à la communauté scientifique (8).

Trop de doutes sur la balance bénéfices-risques. Face à l'opacité que Roche maintient sur l'évaluation clinique de l'*oséltamivir*, et le peu de rigueur dont ont fait preuve les agences du médicament, le dossier d'évaluation de l'*oséltamivir*, jusque-là peu probant, est devenu très fragile. L'AMM de Tamiflu° semble fondée sur des données tronquées, dont la partie cachée préoccuperait suffisamment la firme pour préférer ne pas les rendre publiques.

En décembre 2012, un éditorial du *BMJ* a demandé au National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), l'Agence britannique d'évaluation médicale, de suspendre l'inscription de la spécialité Tamiflu° de la liste des médicaments admis au sein du National Health Service (NHS), tant que ne seraient pas obtenues toutes les données cliniques d'évaluation pour un examen approfondi et indépendant (9).

Un manque de transparence inacceptable. Par ailleurs, en 2012, l'EMA a reconnu que la firme Roche avait dissimulé aux agences du médicament plusieurs milliers de cas suspectés d'effets indésirables impliquant plusieurs médicaments commercialisés par cette firme, dont Tamiflu° (10,11).

Cet ensemble est suffisamment troublant pour conclure début 2013 que, jusqu'à plus ample information, la balance bénéfices-risques de l'*oséltamivir* est au mieux indéterminée, et peut-être défavorable. Dans le doute, et d'abord pour protéger les patients, mieux vaut ne pas utiliser ni prescrire ce médicament. Son AMM devrait être suspendue dans l'Union européenne et une enquête sur les dysfonctionnements de l'EMA devrait être diligentée. Pour les mêmes raisons, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) devrait retirer ce médicament de sa liste des médicaments essentiels (12).

Cet exemple montre une nouvelle fois à quel point les données d'évaluation clinique des médicaments doivent être largement et facilement accessibles, au profit de la santé publique, dans l'intérêt général (**a**).

Prescrire

a- Prendre connaissance également des documents de la Conférence-débat de la Pilule d'Or Prescrire 2013 sur la transparence des agences du médicament et l'accès aux données d'évaluation, en accès libre sur le site www.prescrire.org (Libre accès > Pilule d'Or et Palmarès annuels Prescrire).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Commission européenne "RCP-Tamiflu" 10 septembre 2012 : 106 pages.

2- Prescrire Rédaction "Oséltamivir : pour de rares nourrissons à risque, et préparation magistrale autorisée" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 15.

3- Prescrire Rédaction "Grippe H1N1v : ne pas trop compter sur les antiviraux" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 849-850.

4- Jefferson T et coll. "Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults : systematic review and meta-analysis" *BMJ* 2009 ; **339** : b5106, 8 pages.

5- Godlee F "Open letter to Roche about oseltamivir trial data" *BMJ* 2012 ; **345** : e7305, 3 pages.

6- Smith J "Point-by-point response from Roche to BMJ questions" *BMJ* 2009 ; **339** : b5374, 7 pages.

7- Kaiser L et coll. "Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations" *Arch Intern Med* 2003 ; **163** : 1667-1672.

8- Jefferson T "Tamiflu correspondence with the European Ombudsman" *BMJ* 2012 ; www.bmj.com/tamiflu/ombudsman : 8 pages.

9- Godlee F "Withdraw approval for Tamiflu until NICE has full data" *BMJ* 2012 ; **345** : e8415, 2 pages.

10- Prescrire Rédaction "Malfaisance à l'échelle industrielle" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (349) : 853.

11- EMA "Questions and answers on the assessment of the deficiencies in the safety reporting system at Roche Registration Ltd" 23 octobre 2012 : 2 pages.

12- Cohen D "Search for evidence goes on" *BMJ* 2012 ; **344** : e458, 5 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement