

*COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES
DE LA VIE ET DE LA SANTE*

**RECOMMANDATION SUR LA
MISE A DISPOSITION D'UN TRAITEMENT ANTIVIRAL DANS LE SIDA**

La saisine du CCNE

En décembre 1995 le Directeur Général de l'Agence du Médicament et le Directeur Général de la Santé ont demandé au Comité Consultatif National d'Ethique de mener une réflexion sur l'inadéquation entre d'une part la disponibilité restrictive de produits appartenant à une nouvelle classe de molécules ayant prouvé une efficacité thérapeutique dans le traitement du SIDA (inhibiteurs de protéases), et d'autre part la demande de mise à disposition compassionnelle de ces produits, ainsi que sur l'éventualité d'un tirage au sort.

Le CCNE a également été saisi de cette question par la Société Abbott France, fabricant d'un de ces produits (le Ritonavir) et par une association de malades. Il faut noter que le Conseil National du Sida a été saisi par le Secrétaire d'Etat à la Santé et qu'il a délibéré sur cette question le 22 février¹.

Le CCNE devant donner une réponse avant le 15 mars n'a pas eu le temps de mener une réflexion approfondie sur tous les problèmes que soulevait la saisine. Les personnes auditionnées par les membres de son groupe de travail ont été le Docteur Vittecoq, Président du Groupe d'Evaluation des Traitements du SIDA à l'agence du Médicament, le Professeur Kazatchkine, Président du Centre Interétablissements de Traitement et de Recherche Anti-SIDA (CITRAS), le Docteur Chauvin, Directeur Médical d'Abbott-France, des représentants du Groupe interassociatif Traitements et Recherche Thérapeutique (TRT-5). Un des membres du groupe a eu une discussion informelle avec le Professeur Alexandre, Directeur de l'Evaluation du Médicament et a assisté à une partie de la réunion organisée le 15 février par la Mission SIDA du Ministère du Travail et des Affaires Sociales sur "les modalités d'attribution de médicaments en autorisation temporaire d'utilisation compte tenu des faibles quantités de produits mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques". Cette réunion qui regroupait essentiellement les médecins des Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH)² avait pour but de recueillir l'avis des médecins traitants sur ce problème.

La situation étant extrêmement mouvante, il est nécessaire d'en faire un bref historique.

¹ La rédaction du présent rapport est antérieure à l'avis prononcé le 26 février 1996 par cette instance.

² Une des fonctions des CISIH est la "coordination des traitements antirétroviraux avec analyse des dossiers par des cliniciens et des pharmaciens"

Les faits

La saisine concernait la mise à disposition "compassionnelle". Ce terme est souvent utilisé de façon ambiguë; il s'agit, de façon précise, de la mise à disposition de malades en situation d'impasse thérapeutique de produits, non encore complètement évalués, mais sur lesquels de sérieux espoirs sont fondés. Cette mise à disposition se fait au moyen d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) demandée par l'industriel et octroyée, si un certain nombre de conditions sont remplies, par l'Agence du Médicament avant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il y a 2 types d'ATU, l'ATU nominative et l'ATU de cohorte (soumise à réexamen périodique).

Il existe à l'heure actuelle trois inhibiteurs de la protéase du VIH : le Saquinavir des Laboratoires Roche, l'Indinavir des Laboratoires Merck et le Ritonavir des Laboratoires Abbott. La situation administrative actuelle (en France et aux Etats-Unis) de ces 3 produits est en fait différente : le premier a reçu une ATU aux Etats-Unis, et une ATU de cohorte en France; il est cependant peu utilisé et ne semble pas très prometteur. De toutes façons, il n'est pas concerné par la saisine du CCNE. L'Indinavir de Merck fait l'objet d'une demande d'AMM aux USA; le dossier doit être examiné par la Food and Drug Administration (FDA) à la fin du mois de février; aucun dossier n'a encore été déposé devant les instances européennes et françaises. Les raisons de ce délai peuvent être, soit le manque actuel de preuves de l'efficacité clinique demandées par les instances européennes alors que la FDA se contente de la preuve de l'efficacité biologique, soit la stratégie commerciale de l'industriel qui préférerait que s'ouvre le marché américain avant de s'adresser au marché européen. La question de l'Indinavir ne se pose donc pas dans l'immédiat, mais elle se posera immanquablement dans un bref avenir. Enfin, le Ritonavir d'Abbott dont le dossier de demande d'AMM aux USA sera également examiné les tout prochains jours et qui doit faire incessamment l'objet d'une demande devant l'Agence Européenne du Médicament³.

A la fin de l'année 1995, des résultats scientifiques récents publiés dans les meilleures revues internationales^{4 5} ont montré une excellente efficacité biologique de ce produit qui diminue de façon remarquable la charge virale, jusqu'à rendre indétectable, par les tests disponibles à ce jour, la présence de virus chez certains patients. Les essais étaient menés avec un "sirop", très mal supporté par les malades (35% d'abandons de traitement) d'où la décision de passer à la forme "gélules". Abbott lançait alors un "programme compassionnel international" qui permettrait de traiter par "sirop" 800 patients, hors Etats-Unis, dont 100

³ Le dossier a été déposé le 26 février.

⁴ N Engl J Med 1995; 333: 1528-1533

⁵ N Engl J Med 1995; 333: 1534-1539

"octroyés "-par Abbott- à la France. Ce sont ces 100 malades, dont il était fait mention dans la saisine de décembre du CCNE auquel il était demandé sur quelles bases éthiques les désigner.

La situation a notablement évolué à la suite du congrès de Washington en janvier 1996 sur les rétrovirus, où ont été présentés les résultats d'une analyse intermédiaire d'un essai clinique international de phase III portant sur plus de 1000 patients qui comparait un groupe "Ritonavir" à un groupe "Placebo", chez des malades ayant moins de 100 CD4 (le chiffre moyen observé fut en fait de l'ordre de 20 CD4) et traités depuis au moins un an par un traitement associant deux autres molécules antivirales agissant sur la reverse-transcriptase. Les résultats cliniques ont mis en évidence, dans le groupe traité, une diminution de l'ordre de 50% des événements cliniques (critères de progression de la maladie ou décès) et une diminution par presque 2 du risque de décès à court terme. Ces résultats, communiqués à un congrès mais non encore publiés, doivent être considérés comme préliminaires en raison des durées encore brèves de suivi (6 mois pour les plus longues) et du nombre limité des événements. Il n'est pas du tout exclu que la tendance observée s'annule ou même s'inverse au cours du temps. Cependant des médecins spécialistes de la maladie parlent pour la première fois de "rémission"; en conséquence, au moins les malades définis dans le protocole de l'essai international (moins de 100 CD4 et plus de 9 mois d'un traitement antirétroviral) devraient tous bénéficier de ce traitement, soit selon les estimations 18000 patients en France. On s'est donc aujourd'hui éloigné de l'optique "compassionnelle" de la fin de l'année dernière au moment de la saisine du CCNE.

Selon le laboratoire Abbott-France, des difficultés de production industrielle de cette molécule, inhérentes à la complexité de sa structure chimique et de son nouveau conditionnement sous forme de gélules, font qu'il est impossible de disposer dans l'immédiat des quantités nécessaires au traitement de tous les patients qui pourraient en bénéficier au vu des résultats des essais cliniques. Il espère pallier cette pénurie par une montée en puissance de 1000 traitements supplémentaires par mois à partir d'avril, mais, pour l'instant, ne peut -ou ne veut- s'engager sur aucune perspective chiffrée. Il paraît certain que la préférence sera donnée au marché américain et que la dimension de ce dernier dépendra largement des toutes prochaines décisions de la FDA concernant les dossiers déposés tant par Abbott que par Merck. Il faut enfin souligner que ne sont pas inclus dans ces chiffres de 1000, les patients présents dans des études en cours ou à venir (de l'ordre de 600).

Le problème initial des 100 malades à traiter par du Ritonavir "sirop" s'est donc élargi au problème de la gestion d'une pénurie (de gélules) qui risque de durer plusieurs mois.

L'examen par le CCNE de la question posée par la saisine

On se souvient que la question précise sur laquelle était interrogé le CCNE était la suivante : en situation de pénurie de traitements, comment les attribuer? Il convient tout d'abord de rappeler que cette situation n'est pas nouvelle. Les médecins se sont souvent trouvés confrontés à ce difficile problème, parfois de façon encore plus dramatique que dans la situation présente. Il ne s'agit pas de décider, comme pour certaines greffes d'organes, qui sera condamné et qui pourra être sauvé, mais d'établir un ordre de priorité dans la mise à disposition des traitements. Une fois de plus, le SIDA est exemplaire en ce qu'à son propos surgissent au grand jour et soient publiquement débattues des questions fort anciennes.

Un principe éthique indiscutable est celui de l'égalité d'accès au produit pour tous les patients qui en ont également besoin. Aussi, le CCNE a-t-il rejeté d'emblée une suggestion de prendre en compte des critères tels que les responsabilités qu'auraient pu exercer les patients dans la lutte contre la maladie.

Ce principe doit être accompagné de règles opératoires précises, nécessaires tant pour assurer la meilleure transparence vis-à-vis des malades et de l'opinion en général que pour éviter des dérives toujours possibles. Certaines dérives concernant l'attribution de traitements précédents ont été, à tort ou à raison, dénoncées (en particulier une inégalité géographique); seule la transparence peut couper court à toutes les accusations, fondées ou malveillantes.

La première règle est la définition sur des critères scientifiques et médicaux de la population des patients devant bénéficier du traitement. Ces critères restrictifs au début pourront être élargis au fur et à mesure que le produit sera plus facilement disponible.

La seconde -infiniment plus difficile- est la définition d'une procédure de choix de priorité des patients; la méthode qui a été utilisée aux Etats-Unis est celle du tirage au sort au niveau national. Le CCNE a tenté d'établir, sans aucun a priori, une liste des avantages et des inconvénients éthiques de cette méthode.

Une première remarque est que le tirage au sort dont il s'agit ici n'a rien de commun avec celui tout à fait admis dans les essais thérapeutiques comparatifs. Ces derniers visent en effet à comparer deux traitements dont on ne sait pas a priori lequel est le meilleur; il n'y a donc pas de difficulté éthique à donner l'un plutôt que l'autre à un patient; le tirage au sort est imposé par la nécessité méthodologique d'avoir des groupes comparables. Le patient est informé de ce tirage au sort et son consentement préalable est indispensable.

L'avantage éthique du tirage au sort est que seul il permet une égalité indiscutable des chances des malades quand il n'est pas possible de les classer, sur des critères de rationalité, selon un ordre de priorité. Le tirage à la courte paille reflète bien l'idée que le tirage au sort est préférable au favoritisme. Il permet également d'exprimer une protestation face à l'impossible situation dans laquelle la pénurie place les médecins⁶.

Les inconvénients éthiques d'un tirage au sort national sont les suivants :

- impression ressentie par les patients qu'ils ne sont que des numéros indiscernables.
- aveu devant les malades que les médecins ne sont pas capables de trancher (même si c'est la réalité) et renoncent à prendre leurs responsabilités, entraînant perte de confiance des patients en leurs médecins avec des conséquences néfastes sur leur état de santé.
- opposition fortement majoritaire (mais pas unanime) des médecins traitants qui se disent habitués à et capables de choisir, même dans les situations les plus difficiles.
- difficultés pratiques d'organisation (devant huissier? en public? retransmis en direct à la télévision?).

De façon plus générale, le tirage au sort se heurterait très vraisemblablement à une opposition quasi-unanime des médecins, des malades, de la société. Une procédure aussi révolutionnaire pour notre mode de pensée français ne peut se concevoir sans qu'elle ait été précédée par un large débat mené hors de l'urgence et des passions.

Après avoir pesé l'ensemble de ces arguments, à la question posée au CCNE celui-ci émet les recommandations qui suivent.

RECOMMANDATIONS DU CCNE

I-La procédure recommandée comprendra les étapes suivantes :

- i) définition précise au niveau national, en fonction de critères médicaux et scientifiques, des malades devant bénéficier du produit. Ces critères devront être élargis à mesure que le produit deviendra mieux disponible.**
- ii) attribution au niveau national à chaque CISIH d'un nombre de traitements proportionnel au nombre de leurs malades satisfaisant aux critères précédents. Les malades traités en dehors des CISIH doivent également être pris en compte.**

⁶ Citons pour mémoire un possible intérêt scientifique du tirage au sort : compléter l'évaluation du produit

iii) responsabilité collégiale des Comités des Antiviraux de chaque CISIH de décider d'un ordre de priorité des malades, à partir de tous les critères médicaux, scientifiques et personnels pertinents. Un tirage au sort au plan local pourrait être retenu mais en ultime possibilité, dans les cas où les éléments rationnels de décision ne suffiraient pas pour parvenir à une décision.

II- le CCNE insiste sur le fait que les résultats scientifiques obtenus, bien que très prometteurs, ne sont encore que préliminaires et qu'ils ne doivent pas être surestimés : l'efficacité du produit à long et moyen terme et les résistances qu'il est susceptible de développer sont encore inconnues. De nombreuses études scientifiquement menées devront être poursuivies.

D'AUTRES QUESTIONS...

Au delà de la réflexion qu'il a menée sur le problème précis qui lui était soumis, le CCNE souhaite soulever quelques questions.

1) comment concilier le principe éthique d'égalité des malades avec les inégalités inhérentes aux différences socio-économiques. La préférence donnée aux malades américains sur les malades européens est dénoncée, mais comment apporter une aide aux pays en voie de développement qui participent à certains essais thérapeutiques et dont les malades, infiniment plus nombreux, ne bénéficient d'aucun traitement?

2) la France du SIDA vit depuis un mois⁷ au rythme des déclarations -imprécises- ou des silences de multinationales pharmaceutiques. Peut-on imaginer des règles saines et claires de discussions et de négociations entre les firmes pharmaceutiques et les autorités de notre pays?

3) les coûts de prise en charge du SIDA pourraient s'amplifier considérablement (les chiffres avancés pour le traitement annuel d'un malade s'échelonnent entre 60 et 300 000 francs). Si le développement de traitements efficaces est porteur d'un très sérieux espoir, comment la société pourra-t-elle en gérer le coût sans qu'en pâtissent les efforts consentis pour d'autres malades et d'autres affections ?

⁷ Et la France toute entière depuis l'avis rendu par le Conseil National du SIDA.

4) l'évolution extrêmement rapide des traitements anti-SIDA, la rapidité avec laquelle des essais cliniques sont menés, et des résultats préliminaires communiqués, laissent penser qu'une circonstance analogue va se reproduire. Quelle réflexion -sereine- mener dès à présent pour éviter de nouvelles situations de crise?

5) le problème du SIDA continue à être abordé de manière souvent irrationnelle. Comment parvenir à une indispensable attitude de raison?

Ces problèmes sont immenses mais ne peuvent plus être évités; seul un débat à l'échelon de la nation peut permettre de progresser. Le Comité Consultatif National d'Ethique est prêt à y contribuer activement.

Rendu public lors d'une conférence de presse
le jeudi 7 mars 1996