

Conflits d'intérêts et désinformation scientifique

A partir de l'exemple du Neurontin
® (gabapentine)

Dr Pierre Chevalier

Pierre Chevalier

- Médecin généraliste 35 ans de pratique
- Président de Groupe de Recherche et d'Actions pour la Santé – GRAS 20 ans
- Co-rédacteur en chef de la revue Minerva
revue EBM belge
- Chargé de cours à l'Université Catholique de Louvain enseignement Evidence-Based Medicine en Masters
- Expert INAMI pour la Commission de remboursement des Médicaments

Pas de conflit d'intérêts

Historique (1)

- La firme Parke-Davis, division de Warner-Lambert, dépose en 1977 un brevet pour la gabapentine (Neurontin ®)
- approuvée par la FDA en 1993 : co-traitement pour certaines formes d'épilepsie
- approuvée dans cette indication dans différents pays européens, l'European Medicines Agency n'étant pas encore mise sur pied (créée en 1995)
- 2000, la firme Pfizer rachète la firme Parke-Davis avec ce médicament devenu un blockbuster (plus d'un milliard de dollars)

Historique (2)

- un ex-collaborateur de la firme Parke-Davis, mis au courant d'une promotion orchestrée du Neurontin hors indications validées (douleur, troubles psychiatriques, migraine,...), intente un procès qui conduira à une lourde condamnation de la firme pour promotion hors indications

Historique (3)

- documents du procès (8.000 pages) sont ensuite entrés dans le domaine public
- révèlent les stratégies de marketing, ses objectifs, ses tactiques et programmes, ses collaborations parmi les médecins et les institutions

Historique (4)

Ces documents apportent surtout les preuves que des activités généralement considérées comme indépendantes de la promotion des médicaments sont, en fait, très fortement embrigadées dans l'optique de promotion du médicament :

- la recherche avec ses publications
- la formation médicale continue

Présentation de ce jour

- N'est pas une évaluation du Neurontin ®
- Est l'analyse de l'influence des conflits d'intérêts sur l'information donnée aux prescripteurs et au public



ceci n'est pas
une information
scientifique

Principales références

- Als-Nielsen B, Che W, Gluud C, et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials. A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290(67):921-8
- Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006;295:429-33.
- Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009;7:542-6
- Kelly R, Cohen L, Semple R, et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychological Medicine* 2006;36:1647-56.
- Lacasse JR, Leo J (2010) Ghostwriting at Elite Academic Medical Centers in the United States. *PLoS Med* 7(2): e1000230. doi:10.1371/journal.pmed.1000230
- Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – Marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009;360:103-6.
- Lo B. Serving two masters – conflicts of interest in academic medicine. *N Engl J Med* 2010;362:669-71.
- Mathieu S. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302(9):977-84
- Ross JS, et al. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299(15):1800-12
- Stanford University School of Medicine. Policy and guidelines for interactions between the Stanford University School of Medicine, the Stanford Hospital and Clinics, and Lucile Packard Children's Hospital with the pharmaceutical, biotech, medical device, and hospital and research equipment and supplies industries ("industry"). http://med.stanford.edu/coi/siip/documents/siip_policy_aug06.pdf
- Steinman MA, Bero LA, Chren MM et al. Narrative Review : the promotion of gabapentin : an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93
- Swaroop Vedula S, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963-71
- Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80
- Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;335:1202-5.

+ références de publications personnelles

activités généralement considérées
comme indépendantes de la promotion
des médicaments

la recherche avec ses publications
la formation médicale (continue)

activités généralement considérées
comme indépendantes de la promotion
des médicaments

la recherche avec ses publications
la formation médicale (continue)

Recherche et publications

Les études cliniques :

indispensables pour évaluer un médicament

- Efficacité
- Sécurité
- Place dans la stratégie thérapeutique
- Rapport coût/efficacité

Recherche et publications

Les études cliniques :

méthodologie stricte à respecter

protocole d'étude

accord d'une commission d'éthique

réalisation

publication

Recherche et publication

Fiabilité des publications

- Auteurs et choix des études
- Manipulation des publications
- Jugement du clinicien sur l'ensemble des publications : biais de publication

Auteurs des études

A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation

- This case-study review of industry documents demonstrates that clinical trial manuscripts related to rofecoxib were authored by sponsor employees but often attributed first authorship to academically affiliated investigators who did not always disclose industry financial support. Review manuscripts were often prepared by unacknowledged authors and subsequently attributed authorship to academically affiliated investigators who often did not disclose industry financial support.

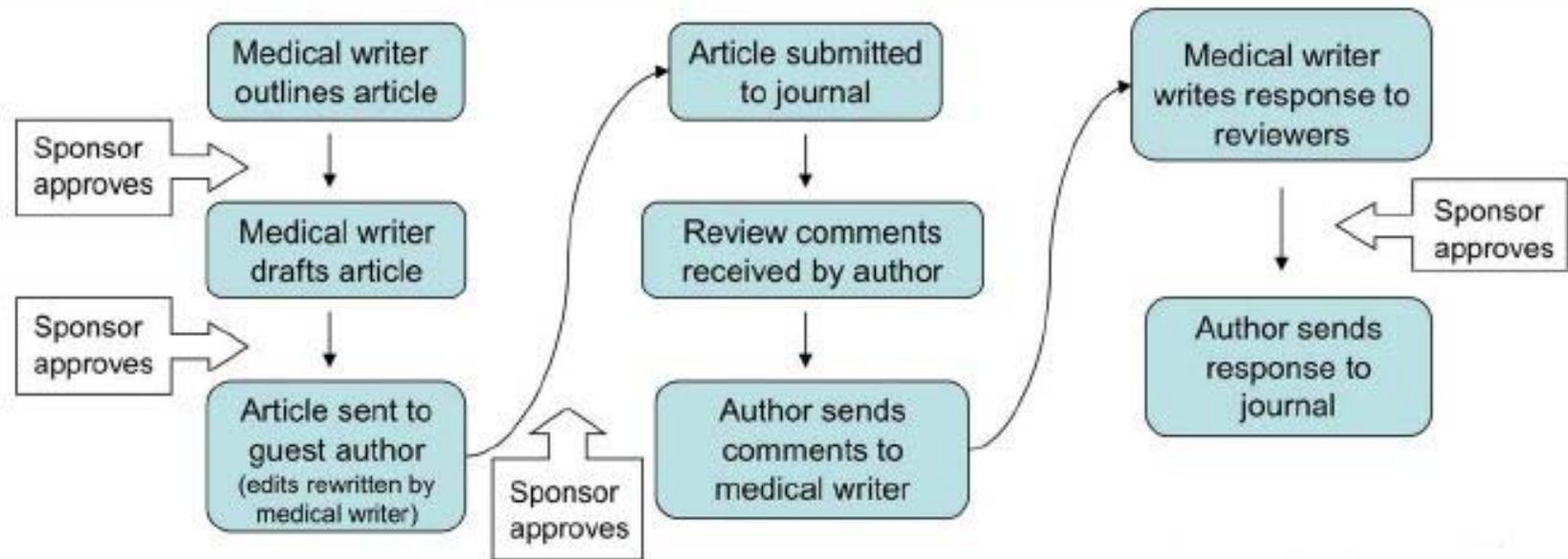


Figure 1. Acknowledging ghostwriters does not accurately reflect their authorship role. Modified from [14]. Used under a Creative Commons license which permits the modification and re-use of intellectual content as long as it is properly acknowledged.
doi:10.1371/journal.pmed.1000230.g001

choix des études

- Financement des études
 - dans le domaine de la psychiatrie
 - études sponsorisées par des firmes et publiées
 - 25% en 1992 – 57% en 2002
- Importance de ce financement sur les conclusions études sponsorisées recommandent plus souvent le produit évalué comme étant le produit de choix (OR 5,3 – IC à 95% de 2,0 à 14,4)

KELLY 2006

ALS-NIELSEN 2003

idem pour les méta-analyses

YANK 2007

propositions

académiques versus industriels

Missions of Academic Health Centers and Medical Companies.	
Mission of Academic Health Center	Mission of Drug, Medical Device, or Biotech Company
Conduct basic research to understand the mechanisms of disease and human functioning	Develop new products that will generate profits for the company
Train graduate students and fellows to become independent investigators who can compete effectively for funding from the National Institutes of Health	Encourage graduate students and fellows to carry out research on the company's promising products for development
Promote evidence-based medicine and independent critical judgment by physicians	Develop marketing strategies to improve sales and profits
Provide cost-effective care to patients and achieve a profit margin from clinical care that can be used to subsidize other activities	Increase profits through increased sales of products
Improve public health, global health, and care for orphan diseases for which patients seek care at the hospital	Work on issues of public health and global health and on treatments for orphan diseases if it fits the company's business model or plan for charitable giving or enhances its reputation

propositions

- Centres académiques établissant eux-mêmes une réglementation stricte
 - Consensus Association of American Medical Colleges and the Association of American Universities
 - Placer l'intérêt des patients avant les siens ou celui de tiers
 - Règlements analysant les bénéfices et les risques d'un partenariat entre les mondes académique/industriel pharmaceutique
 - Limiter paiement quotidien à un conseil d'avis à 5.000\$ par jour
 - Pas de ghostwriting (dans règlement 13 centres/50- LACASSE 2010)
- + Stanford University

Manipulation des publications

Gabapentine

- 21 études utilisées pour la promotion hors indication
- 12 publiées (contrôle du comité de lecture), 8 favorables
- Critère de jugement primaire présenté dans la publication
 - différent de celui du protocole 8 x sur 12
 - 5 x sur 8 si favorable

Manipulation des publications

Recherche dans 10 revues médicales à Impact Factor le plus élevé

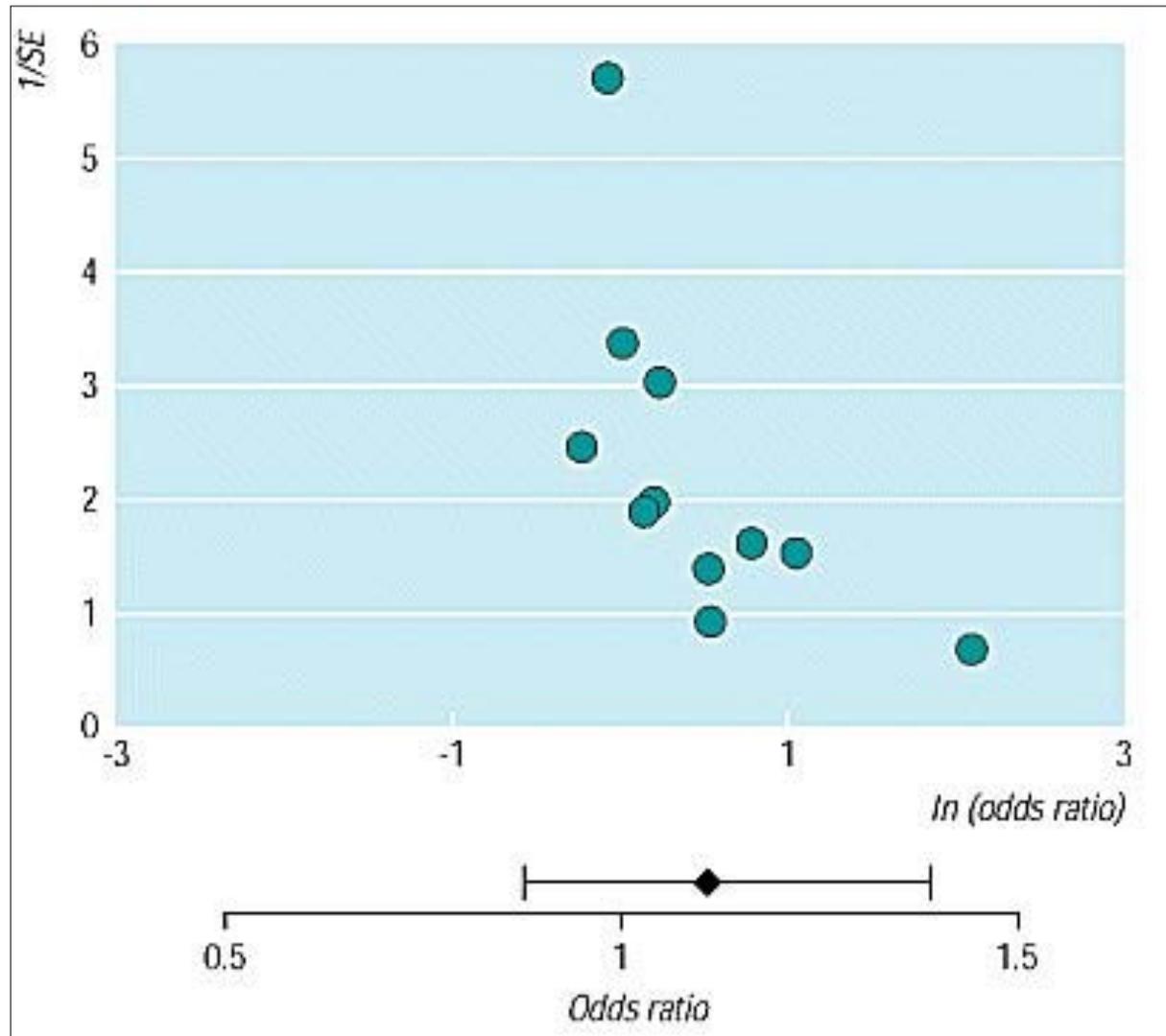
- Publications en 2008, cardiologie, rhumatologie, gastroentérologie
- Études non enregistrées initialement 28%
- Critère primaire enregistré < 50% des cas
- Différences entre protocole et publication: 1/3

Manipulation des publications

- Etudes randomisées contrôlées publiées sur 6 mois dans les « big five »
- Avec données d'enregistrement
- Critère de jugement primaire modifié dans la publication : 31%

Biais de publication

Quand toutes les études ne sont
pas publiées



Funnel plot

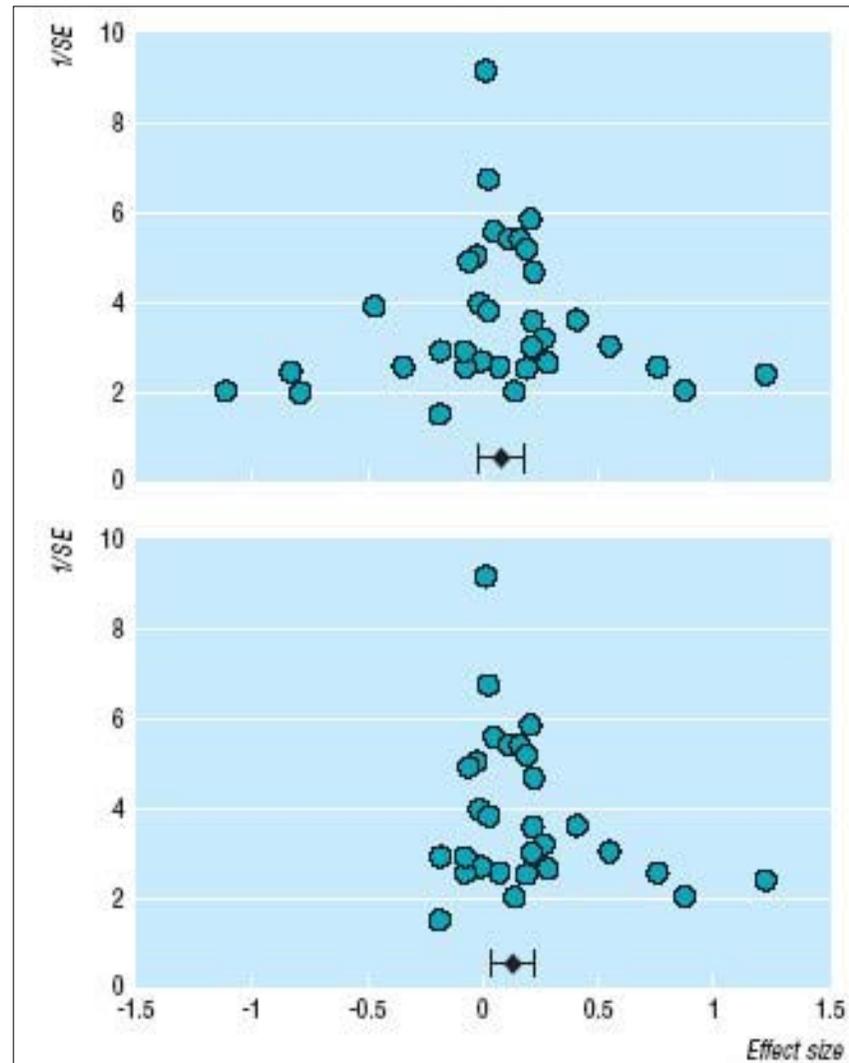


Fig 1 Typical funnel plot generated from 35 simulated studies (top) and same data with five missing studies showing a typical manifestation of publication bias (bottom)

Biais de publication

- Publication préférentielle des études avec effet favorable du nouveau médicament

Publication : fraude

- Published 9 March 2009, doi:10.1136/bmj.b966
Cite this as: BMJ 2009;338:b966
- **News**
- **Prominent celecoxib researcher admits fabricating data in 21 articles**
- **Jeanne Lenzer**
- ¹ New York
- A well known researcher who promoted the use of the non-steroidal anti-inflammatory drug **celecoxib** has admitted fabricating data in 21 of his 72 articles indexed by PubMed. The case is "among the biggest which has come to light," said Harvey Marcovitch, chairman of the Committee on Publication Ethics, an international forum for publishers and editors of peer reviewed journals.
- Scott S Reuben, chief of the acute pain service at Baystate Medical Center in Springfield, Massachusetts, has admitted the fraud, says a notice issued by the centre in late January.

Propositions

- Obligation d'enregistrement :
clinicaltrials.gov US National Institute of Health
- Obligation de prépublication du protocole
- Contrôle lors de la publication du respect du protocole initial

activités généralement considérées
comme indépendantes de la promotion
des médicaments

la recherche avec ses publications
la formation médicale (continue)

Formation médicale de base

- Peu de données...
- Présence des firmes en milieu universitaire et financements apportés

Propositions

Université Stanford en Californie

- directives clairement fixées dans cet établissement
- aucune forme de cadeau personnel ne peut être accepté, dans toute circonstance
- règles strictes sont précisées pour les activités formatives au niveau de la transparence des conflits d'intérêt, du choix des thèmes, du contenu des présentations
- l'université prévoit également une formation pour les étudiants, résidents, stagiaires et personnel, sur les conflits d'intérêt

Financement correct de l'Université

Formation à l'approche EBM

Formation médicale continue

Gabapentine

- Promoteurs locaux avec la collaboration de leaders d'opinion
- Organisation de séances de formation médicale continue avec l'aide de tiers rémunérés
- Pas de déclaration des conflits d'intérêt

Propositions

- Financement de la formation continue
- Labellisation des activités de formation continue (niveaux de preuve – approche EBM)
- Déclaration obligatoire des conflits d'intérêt

"On mesure l'intelligence d'un individu à la quantité d'incertitudes qu'il est capable de supporter"

Emmanuel Kant

Références personnelles

- Chevalier P., van Driel M, De Meyere M au nom de la rédaction. Editorial. Soleil de Californie sur les conflits d'intérêt . MinervaF 2007 6(5):65
- Chevalier P, De Meyere M. Editorial. La formation médicale sans tain: la promotion de la gabapentine. MinervaF 2007;6(4):49
- Chevalier P. Editorial. Confiance et finances. MinervaF 2008 7(6):81-8
- Chevalier P. Editorial. Critères modifiant le jugement: du protocole à la publication. MinervaF 2010 (à paraître en mai 2010)
- Chevalier P. Introduction à la démarche clinique basée sur l'Evidence-Based Medicine. Notes de cours. UCL Centre Académique de Médecine Générale 2009.

merci
pour votre attention

complément

Conflits d'intérêts

- quand des praticiens ont des motifs ou se trouvent dans des situations dans lesquelles de bons observateurs peuvent conclure que la rigueur morale de leur rôle de médecin est ou pourrait être compromise

BRENNAN 2006

Influence des conflits d'intérêts

- Une synthèse méthodique de la littérature² montre qu'une écrasante majorité de ces interactions produit des effets négatifs sur les soins cliniques.
WAZANA 2000
- L'introduction de ce biais nuit à l'intégrité de jugement en situation, au respect des références en matière d'intégrité scientifique, mais surtout, in fine, aux intérêts du patient
BRENNAN 2006

La transparence suffit-elle?

Des collaborateurs de Centres Académiques du monde médical répondent que non, pour plusieurs motifs

- la notion de conflits d'intérêts est fort variablement interprétée
- les conflits d'intérêt ne sont pas souvent vérifiés
- leur influence est difficilement identifiable pour un non expert dans une matière
- il est plus facile de déclarer ces conflits puis de se comporter comme s'ils n'existaient pas, plutôt que de tenter de les éliminer.

BRENNAN 2006

une RCT

- [No authors listed]
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
Lancet 1994;344:1383-9

Population

4444 patients with angina pectoris or previous myocardial infarction and serum cholesterol 5.5-8.0 mmol/L on a lipid-lowering diet

Type d'étude et intervention

randomised to double-blind treatment
with simvastatin or placebo
5.4 years median follow-up

Résultats

256 patients (12%) in the placebo group died
compared with 182 (8%) in the simvastatin group

relative risk of death in the simvastatin group
0.70 (95% CI 0.58-0.85, $p = 0.0003$)

REDUCTION RELATIVE DE RISQUE

- RRR : aucune idée de la fréquence du risque, de l'incidence de l'événement pathologique
- incidence
5 fois moindre (2,4 % dans le groupe témoin et 1,6 % dans le groupe traité)
RRR toujours à 30 % !
Importance ?
Réponse : oui pcq la probabilité que les patients que je soigne en bénéficient en dépend

REDUCTION ABSOLUE DE RISQUE

RAR de ...

$$12 - 8 = 4 \%$$

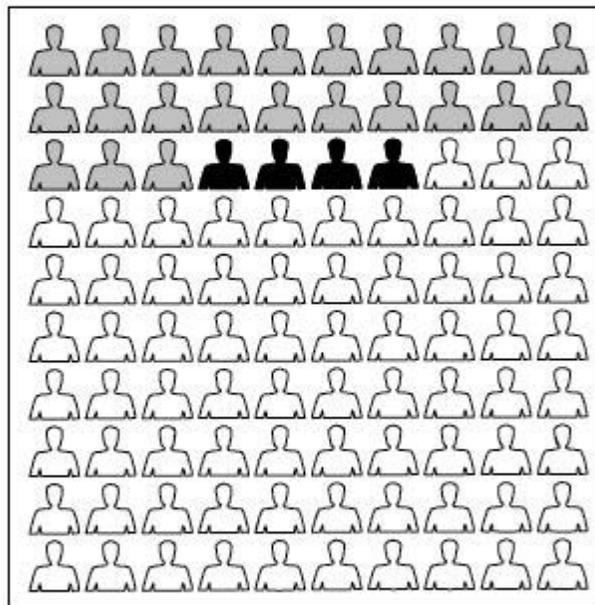
pour une durée d'étude de 5,4 années

NOMBRE DE SUJETS A TRAITER

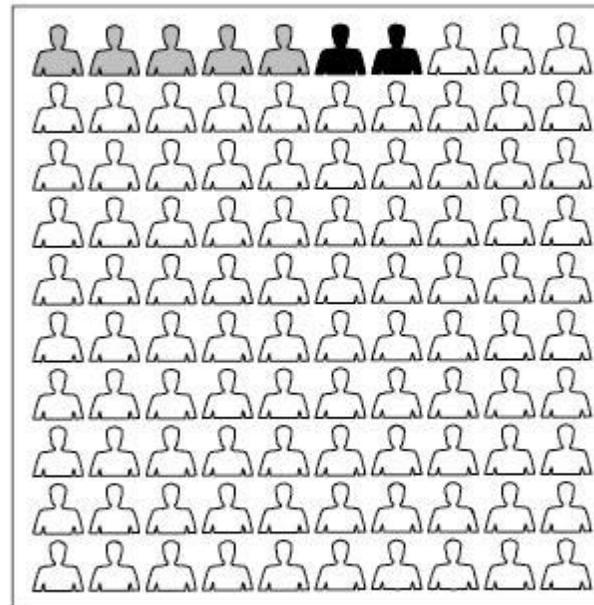
- RAR = 4 % NST = 25
- il faut traiter 25 personnes (with angina pectoris or previous myocardial infarction and serum cholesterol 5.5-8.0 mmol/L on a lipid-lowering diet) par simvastatine pendant 5,4 ans pour éviter 1 décès
- mesure la plus facile à comprendre pour un non-initié

Figure 29: Pictogram showing predicted 10-year risk of cardiovascular disease and predicted benefit from drug therapy

Likelihood of Coronary Heart Disease
in the next 10 years for 100 patients like you



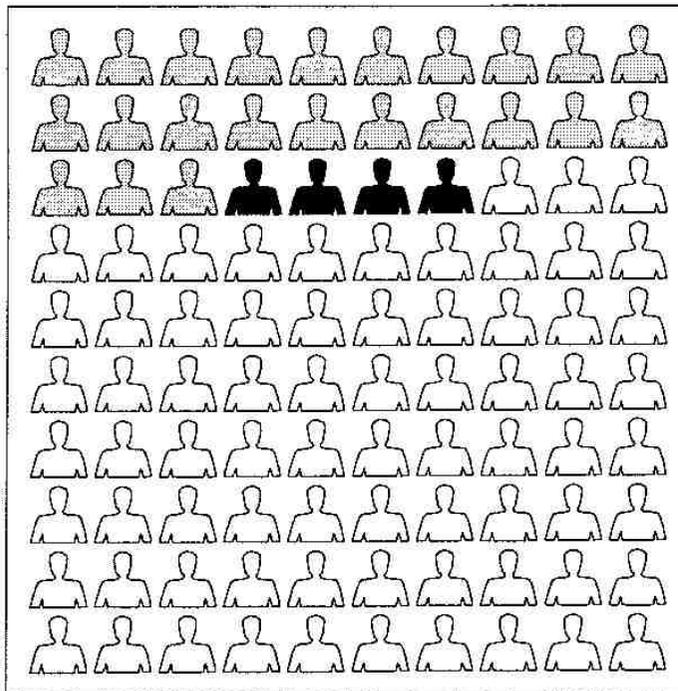
Likelihood of Stroke
in the next 10 years for 100 patients like you



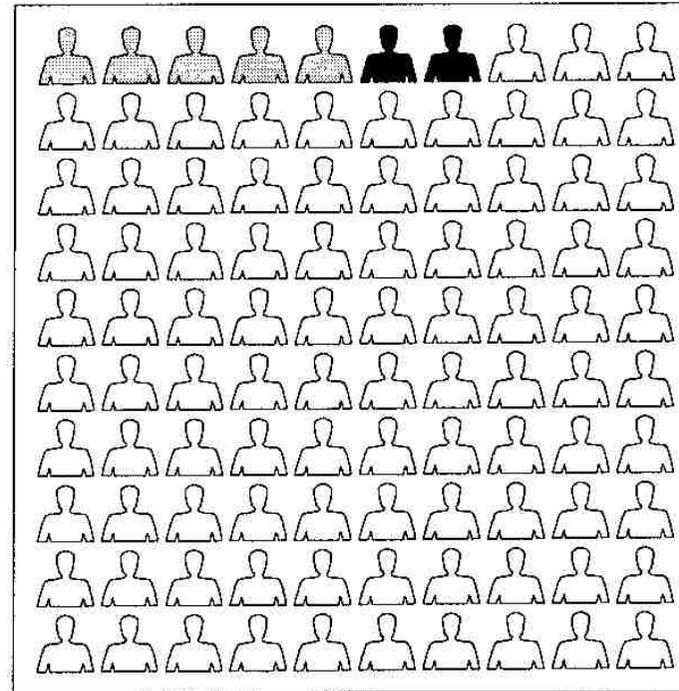
-  Without manifest disease
-  +  Disease expected without drug therapy
-  Events preventable with drug therapy

Figure 29: Pictogram showing predicted 10-year risk of cardiovascular disease and predicted benefit from drug therapy HTA

Likelihood of Coronary Heart Disease
in the next 10 years for 100 patients like you



Likelihood of Stroke
in the next 10 years for 100 patients like you



 Without manifest disease **RRR 15%**

 +  Disease expected without drug therapy

 Events preventable with drug therapy

28%

NHG-STANDAARD

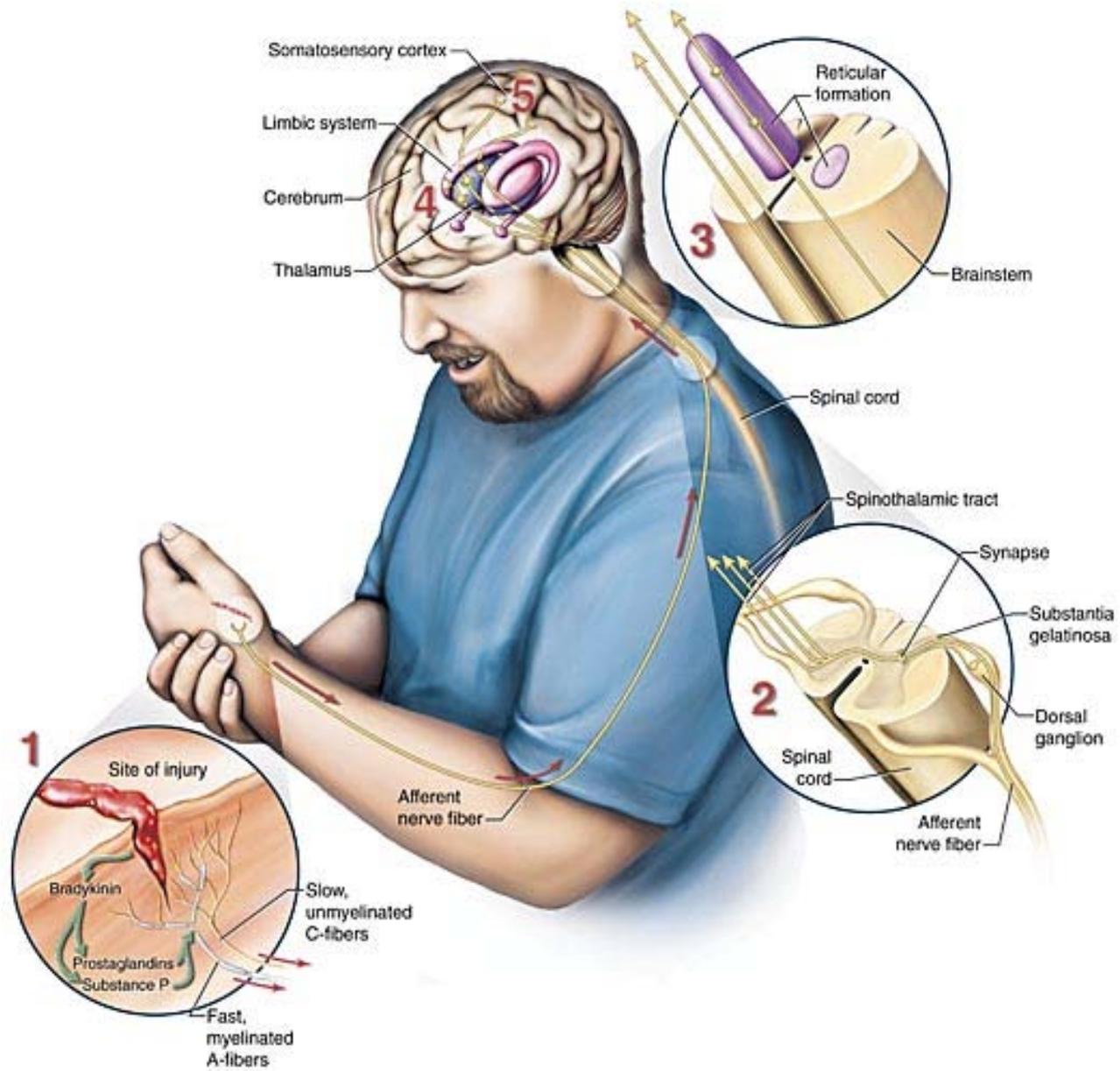


Noot 1

Studie Karakteristieken	4S (94) ¹		WOSCOPS(95) ²		CARE (96) ³		AFCAPS (98) ⁴	
Interventie	Simvastatine		Pravastatine		Pravastatine		Lovastatine	
Follow-up duur (jaren)	5.4		4.9		5.0		5.2	
N (totaal)	4444		6595		4159		6605	
N (interventiegroep)	2221		3302		2081		3304	
N (placebogroep)	2223		3293		2078		3301	
% Mannen	81.4%		100%		86.1%		84.9%	
Leeftijd	35 - 70 jaar		45 - 64 jaar		21 - 75 jaar		45 - 73 jaar (m) 55 - 73 jaar (v)	
Uitgangs-serumcholesterol (mmol/liter)	6.8		7.0		5.4		5.7	
Coronaire hartziekten bij aanvang (%)	100		5		100		0	
Resultaten								
<i>Coronair*</i>								
	I†	P‡	I	P	I	P	I	P
<i>Niet-fataal / Fataal</i>	353	502	174	248	212	274	57	95
Absoluut risico	15.9%	22.6%	5.3%	7.5%	10.2%	13.2%	1.9%	3.2%
Absolute risico reductie		6.7%		2.2%		3%		1.3%
Relatieve risico reductie		29.6%		29.3%		22.7%		40.6%
Number needed to treat		15		45		33		77
Toename kans om eindpunt <i>niet</i> te krijgen	77.4% - 84.1%		92.5% - 94.7%		86.8% - 89.8%		96.8% - 98.1%	
<i>Totale sterfte</i>								
	I	P	I	P	I	P	I	P
Absoluut risico	182	256	106	135	180	196	80	77
Absolute risico reductie		3.3%		0.9%		0.8%		-
Relatieve risico reductie		28.9%		22.0%		8.5%		-
Number needed to treat		30		111		125		-
Toename kans om eindpunt niet te krijgen	88.5% - 91.8%		95.9% - 96.8%		90.6% - 91.4%		-	

nhg

<i>Totale sterfte</i>	I	P	I	P	I	P	I	P
	182	256	106	135	180	196	80	77
Absoluut risico	8.2%	11.5%	3.2%	4.1%	8.6%	9.4%	2.4%	2.3%
Absolute risico reductie		3.3%		0.9%		0.8%		-
Relatieve risico reductie		28.9%		22.0%		8.5%		-
Number needed to treat		30		111		125		-
Toename kans om eindpunt niet te krijgen		88.5% - 91.8%		95.9% - 96.8%		90.6% - 91.4%		-



ACUTE PAIN PROCESSING: NOCICEPTION

5 PERCEPTION
Recognition and reaction in the brain: Complex interactions involve thalamus (master switchboard), the sensory cortex, limbic system, and reticular activating system.

4 MODULATION
Antinociception
Neurons originating in brainstem descend to spinal cord and release chemical messengers that *inhibit* transmission of painful stimuli.

3 TRANSMISSION
Synaptic transfer and modulation of input from one neuron to the next using chemical messengers (neurotransmitters).

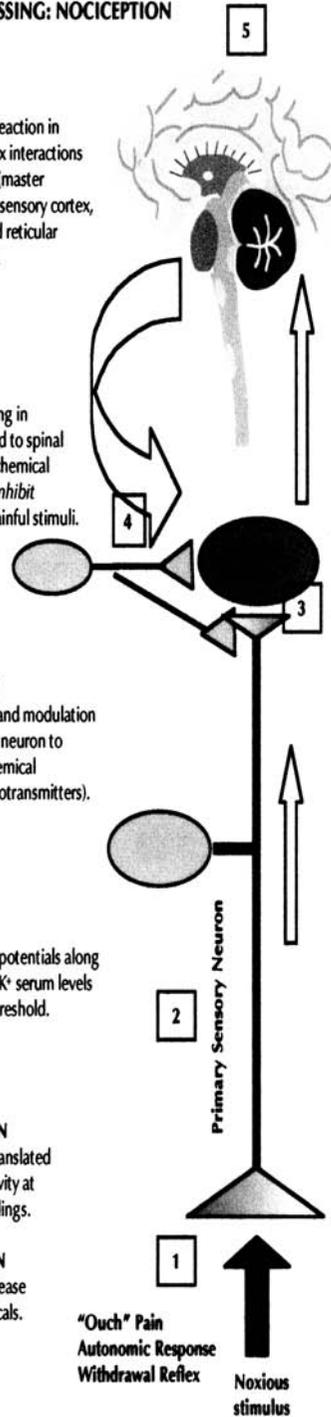
2 CONDUCTION
Passage of action potentials along neurons. Na^+ and K^+ serum levels may affect pain threshold.

1 TRANSDUCTION
Noxious stimuli translated into electrical activity at sensory nerve endings.

INFLAMMATION
Damaged cells release sensitizing chemicals.

"Ouch" Pain
Autonomic Response
Withdrawal Reflex

Noxious stimulus



CHRONIC PAIN PATHOLOGY

MENTAL OVERLOAD
Possible neurochemical link between pain and memory. High incidence of depression, anxiety. Suffering increases perceived pain.

LOSS OF NOCICEPTIVE CONTROL
Normally innocuous stimuli become painful. Once activated, any movement/deformity of tissues becomes painful.

SENSITIZATION
Repeated pain signals produce changes in the nervous system called *WINDUP*. Pain becomes more painful.

DAMAGED NERVE
Damaged sensory nerves may send constant pain signals like an alarm bell that won't shut off.

NEUROGENIC INFLAMMATION
Increased prostanoid production at site of pain produces allodynia and hyperalgesia and generates spontaneous pain.

