

Présentation

Elena Pasca, philosophe, Fondation Sciences Citoyennes. **Pas de conflits d'intérêts.**

Exigence : rendre la déclaration obligatoire pour toute personne s'exprimant sur ces questions.

Philosophie appliquée : opposer une déontologie de l'expertise aux conflits d'intérêts et à toutes les formes de lobbying = forme d'application des principes de la **morale**.

Que vaut l'avis d'expert dans le système actuel d'expertise ?

- EBM : niveau graduel de preuve
- l'avis d'expert = niveau le plus bas de preuve, s'il n'est pas fondé sur des essais, etc. Pourtant, recommandations de bonne pratique, etc. se basent là-dessus...
- Question : valeur de l'avis d'expert alors que la littérature médicale est biaisée, faussée par le financement industriel, le mélange public – privé + brèches permettant l'expression directe des COI et leur traduction en langage scientifique d'apparence neutre
- recommandations mises en cause à cause des COI des experts (recos Alzheimer en France : Pfizer touché pour Ebixa (mémantine) et Aricept (donépézil).
- preuves du marasme de la littérature médicale →

Pfizer n'est qu'un exemple...

Oeuvre pour la
santé financière...



Science Photo Library



Pfizer

Œuvrons pour un monde en meilleure santé

Contexte général

- adaptation nécessaire des pharmas du fait de la panne de l'innovation : lire la Déclaration de *l'International Society of Drug Bulletins* sur le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments », 2001 (pseudo-innovations, AMM de complaisance et/ou trop rapide, sécurité négligée...)

Brevet des blockbusters arrive à expiration

Nom du médicament	Aire thérapeutique	Grandes sociétés pharmaceutiques	Revenus générés en 2007 (en milliards de \$)	Sociétés produisant des génériques	Date d'expiration du brevet
Fosamax	Ostéoporose	Merck	3	Teva Pharmaceuticals Barr Laboratories	Début 2008
Risperdal	Système nerveux central (SNC). Schizophrénie	Johnson & Johnson	4,9	Teva Pharmaceuticals	2008
Enbrel (biosimilaire)	Arthrite rhumatoïde	Wyeth / Amgen	5,3	-	2009
Valtrex/ Zelitrex	Antiviral - HSV-1	GSK	1,2	GSK	2009
Effexor (capsule)	SNC - antidépresseur	Wyeth	3,8	Sun Pharmaceuticals Teva	2010
Seroquel	SNC schizophrénie	AstraZeneca	4,6	Teva	2011
Zyprexa	SNC schizophrénie	Eli Lilly	5	Mylan Pharmaceuticals Teva	
Lipitor	Cardiovasculaire (Cholestérol)	Pfizer	13,5	Ranbaxy	Nov 2011
Plavix	Cardiovasculaire (Hypertension)	Sanofi-Aventis Bristol-Myers Squibb	7,3	Acino Teva Pharmathen	2011
Femara	Cancer du sein	Novartis	-	Mylan	2011
Singulair	asthme	Merck & Co	4,5	Teva	2012
Seretide/ Advair	asthme	GSK	7,1	Cipla	2013
Nexium	Gastrologie	Astrazeneca	7,5	Teva	2014

Quelques brevets phares arrivant à expiration entre 2008 à 2014

www.bulletins-electroniques.com/actualites/61815.htm

Crédits : MS&T

FM

Inversion du rapport entre R &D et marketing : nouveaux moyens

- Analyse 2007 (l'Expansion) : budget marketing a deux nouvelles cibles à la place des VM: les « éducateurs » bien placés (médecins et associatifs)...
- leaders d'opinion (KOL, **BMJ 2008** : “Key opinion leaders : independent experts or drug representatives in disguise ?”, **BMJ 2008;336:1402-1403 (21 June)**)
- marketing relationnel (assocés patients = passerelle); **financement associations** : enquête 2008 journal suisse « Der Beobachter »

Stratégie pour les médicaments

- Mise sur le marché de copies à peine modifiées d'anciennes molécules
- Médicaments « me too »
- Nouvelles indications (extensions d'indication) peu ou pas justifiées
- Nouvelle maladies ou élargissement des critères (*disease mongering*, façonnage de maladies)...



(suite) Nouveaux marchés d'avenir :

- Alzheimer [*(Pfizer présent avec donézépil (Aricept), mémantine (Ebixa))*] et les maladies du SNC en général (Parkinson...), car vieillissement de la population.
- douleurs neuropathiques (Lyrica, Neurontin)
- cancers (priorité politique en France, Etats-Unis) : explosion des biomédicaments, Pfizer très présent
- maladies rares / chroniques : médication de longue durée, très chère, mais systématiquement remboursée (pressions assocés, etc.). Prix Nobel 1993 Richard J. Roberts: aucun intérêt à guérir, car chronicisation = plus profitable
- troubles fonctionnels (ex: Lyrica dans côlon irritable)
- entités hybrides : fibromyalgie (Lyrica AMM Etats-Unis)
- troubles anxio-dépressifs et assimilés (maladies façonnées, cf. DSM IV : Lyrica a une AMM « trouble anxiété généralisée »)
- vaccins (contre grippe, cancer, allergies)

Exemple d'extensions d'indication : LYRICA (prégabaline) de Pfizer

- AMM initiale : certaines formes d'épilepsie partielle
- *Indications étendues à :*
- douleur neuropathique associée au diabète
- neuropathie postherpétique (post-zostérienne)
- fibromyalgie (ex. du soutien des labos aux assocés de patients, cf. Servier pour fibromyalgie; but: vente du milnacipran (Ixel))
- trouble anxiété généralisée...

Pharmacommerce : méthodes douteuses

- « **Enjoliver** » **les résultats**, quitte à modifier le protocole initial ou à supprimer ce qui ne convient pas (critères de jugement secondaires remplacent le critère de jugement initial, etc.)
- **Confusion entre résultat numérique, effet statistique et bénéfice clinique**
- « **Sélection** » **drastique des études publiées** (études négatives non publiées) ; pharmas n'ont pas d'obligation de publication ni d'enregistrer les essais cliniques (USA : mieux) ; des idées pour le Parlement européen : légiférer pour obliger à tout enregistrer et publier...
- **Publicité pour des indications hors AMM** ; raison de beaucoup de procès USA (Pfizer pour Neurontin, cf. exposé Pierre Chevalier)
- **Désinformation** : forme : mensonge par omission : **statines** inefficaces en prévention primaire chez les femmes. Or **Tahor** (atorvastatine) = 13,5 mld \$ en 2007. Source principale: Eisenberg, Theodore and Wells, Martin T., *Statins and Adverse Cardiovascular Events in Moderate Risk Females: A Statistical and Legal Analysis with Implications for FDA Preemption Claims* (May 21, 2008). Cornell Legal Studies Research Paper No. 09-003. Available at SSRN: <http://ssrn.com/abstract=1137248>;
- **Pharmacommerce de la peur** (statines et danger du cholestérol, « hystérie vaccinale » grippe A ou cancer du col, etc.)
- **Fraude caractérisée**: Données cliniques falsifiées → Scott Reuben

Autres méthodes douteuses : *ghost management*

- Fausses revues médicales (1 sortie, 9 complètes, 22 prévues)
- Recours à des *ghostwriters* (rédacteurs fantôme), à des sociétés de recherche sous contrat, sociétés de rédaction médical et autres intermédiaires (pharmas = seuls clients)
- Mêmes experts partout: verrouillage du système



Scott Reuben, le Madoff de l'algologie

21 études – ou 72 ? – au moins partiellement falsifiées

- Domaine : Algologie « multimodale », douleurs neuropathiques, douleurs postopératoires, prévention de la chronicisation...
- Conséquence : "Il est possible que l'algologie se soit orientée dans une mauvaise direction ou risque du moins d'aboutir à des impasses dans ses tentatives d'améliorer les traitements de la douleur", selon James C. Eisenach (revue « Anesthesiology » 2009 ;110 :1-1)
- Pfizer : principal sponsor des études de Reuben. (Merck aussi, pour usage du Vioxx en algologie)
- Médicaments impliqués : Lyrica, Celebrex, Effexor, Vioxx
- « Arznei-Telegramm » remet en cause l'utilisation d'antiépileptiques tels Lyrica dans les douleurs neuropathiques
- antiépileptiques : enquête FDA sur l'idéation suicidaire → *black box warning*
- Reuben : fraude depuis 1996 → mars 2009 (absence de garde-fous, d'expertise contradictoire ; absence de déontologie de l'expertise, pas d'obligation d'études post-marketing, même en cas d'AMM conditionnelle, pas de répression de la publicité illégale... ;
- toute-puissance du sponsoring industriel et du système verrouillé d'expertise : petit nombre d'experts ayant des COI partout (presse, sociétés savantes, assocés, agences, hôpitaux...).
- cercle de l'autorité, cercle de la référence (livre Skrabanek /

Manipulation des essais cliniques à financement industriel et conséquences

- Référence classique: **Marcia Angell** : “Industry-Sponsored Clinical Research. A Broken System » (La recherche clinique financée par l’industrie: un système grippé). *JAMA*. 2008;300(9):1069-1071.
- Autres critiques : Jerome Kassirer, Arnold S. Relman, Joe Collier, Andrew Herxheimer, Joan Ramon Laporte, la revue *Arznei-Telegramm*...
- **Questions cruciales** : financement public, moyens de gérer les conflits d’intérêts (en attendant l’interdiction), expertises contradictoires et pluralistes, expertise citoyenne, responsabilité des chercheurs.
- **URGENCE: LEGIFERER !!**

Formation et désinformation par les pharmas : contexte

- Contexte : rapport IGAS 2007 : 95% des médecins libéraux reçoivent les visiteurs médicaux ; industrie dépense 25.000 euros / an / généraliste (« information » + formation continue (FMC))
- FMC : financée à 98% par les labos (chiffres AFSSAPS, Sénat FR 2005)
- cautionnée par le CNOM : Dr. Michel Legmann : FMC inséparable des labos, avec le CNOM pour « garant du système » (bulletin du CNOM de 2003)
- CISS : co-financé par Pfizer ; soutient certaines mesures contenues dans le « paquet pharmaceutique » (information directe par les labos). Affichage Christian Saout avec LEEM.
- Attention ! « **Paquet pharmaceutique** » revient à l'ordre du jour au Parlement EU (info directe et pharmacovigilance par les firmes, publicité directe pour les médicaments).
- Décret de mars 2009 FR : permet participation des firmes à l'éducation thérapeutique (« formation » des malades chroniques)

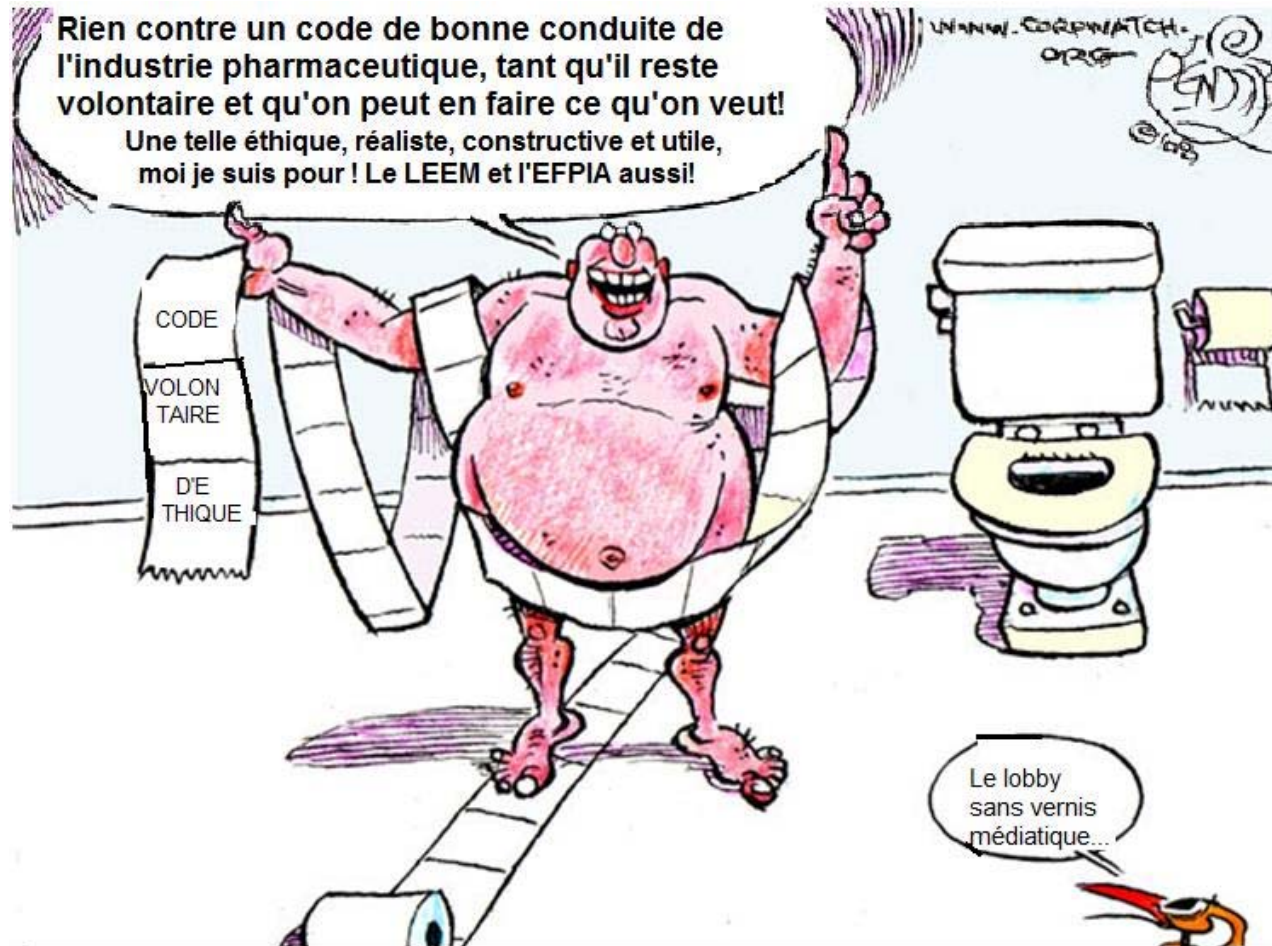
(Suite): Formation médicale continue : exemple de Pfizer

- 2007, Pfizer : 80 millions \$ dans la FMC aux Etats-Unis
- 2008 : décision de réduire les sommes allouées aux prestataires de FMC à but lucratif (sous pression des initiatives législatives : sunshine act, enquêtes sénateur Grassley, etc.)
- UNAFORMEC :
- France : « blog FMC indépendant » (Denise Silber, Dr Bernard Ortolan...), « avec le soutien *institutionnel* de Pfizer »
- Garanties (sic) affichées par ce blog : *charte éthique* de la FMC... de Pfizer

Extraits de la charte :

- "Pfizer est un partenaire de santé soucieux de la qualité du système de soins, à ce titre il s'engage dans des actions de formation et d'éducation de haute qualité pour les professionnels de santé (médecins, pharmaciens...)
- La Formation Médicale Continue est un apprentissage permanent pour actualiser le savoir, la compétence et la performance des professionnels de santé et avec pour seule finalité l'amélioration de la santé des patients en les aidant à protéger ou restaurer leur capital santé
- Pfizer s'assure que les formations sont en rapport avec les priorités de santé publique, les pratiques professionnelles des participants, et que les changements de pratique sont évalués
- Pfizer s'engage à ce que les actions de formation prennent en compte les données acquises les plus récentes de la science et le code de bonnes pratiques de la Formation Médicale Continue organisée par un organisme agréé en partenariat avec des entreprises de santé"

Un point de vue sceptique sur le code d'éthique (volontaire) des pharmas



Pfizer & institutions publiques, Pfizer & sociétés savantes

- **AMC** : nouvelle collaboration annoncée début décembre 2009, pour « améliorer la qualité des soins » et la qualité des connaissances des médecins (généralistes surtout) en « médecine factuelle)
- Campagne anti-tabac **Champix**
- Un vice-président de Pfizer nommé récemment au CA des instituts canadiens de recherche en santé IRSC (cf. France: Christian Lajoux (Sanofi / LEEM) au CA de l'INSERM...)
- « partenariat » Pfizer - Université de Californie à San Francisco : financement de 9,5 millions de dollars sur 3 ans dans le domaine de la biologie quantitative ;
- Institutions françaises de recherche (Alzheimer : Fondation Scientifique, journées parlementaires de la longévité... Pfizer sponsor et payant des personnalités)
- **Unaformec** (Union nationale des associations de formation médicale continue) avec les labos Eisai et Pfizer, qui investissent le domaine Alzheimer depuis 1997. Depuis 2002, les deux labos financent un programme de FMC sur l'Alzheimer, pour les généralistes.
- Prix d'éthique (!) médicale Maurice Rapin / Pfizer

Sociétés d'algologie et algologues ayant des conflits d'intérêts: exemples

- **Belgique** 2004 : La BPS (Belgian Pain Society – IASP) : 100.000 dollars de Pfizer, pour « sensibiliser » les médecins traitants aux traitements de la douleur
- **Canada** : « partenariat » privé / public renforcé en février 2008, dans le cadre du Réseau Québécois de recherche sur la douleur (RQRD), financé principalement par Pfizer (1,2 milliards de dollars canadiens sur 4 ans) et Astra Zeneca (750.000 millions).
- <http://www.douleurchronique.org/html/gestion/Communiqués/RQRDfr.pdf>
- **France** : tous les congrès de la **SFETD** sont sponsorisés par Pfizer.
- investigateurs et spécialistes douleur, etc. sont tous consultants ou ont au moins des liens durables ou ponctuels
- **Dr Jean Bruxelles**, président de la SFETD et investigateur Lyrica, = consultant Pfizer. Nombreuses activités pour ce labo (et pour d'autres).
- Déclarations COI experts AFSSAPS : beaucoup d'experts AMM : liens avec Pfizer : Virginie Colomb, Denis Charpin, Pierre Amarengo, etc. : à la fois investigateurs et conférenciers pour Pfizer et membres AMM.
- Jean Constantin : liens durables et membre CNP
- Sophie Christin Maître, Catherine Creuzot-Garcher (Bioméd) : liens durables (comité scientifique Pfizer, par ex.) et membres AMM et divers groupes de travail
- Frédéric Courteille, intérêts financiers (> ou = 5% ou 5.000 euros actions)

Etc. (C'est seulement la lettre O...)

En guise d'observation finale

Urgent: **cadre législatif-juridique** pour l'information et la protection des usagers, pour permettre la qualification juridique des dérapages des experts et des pharmas → **répression et dissuasion.**

Protection des **lanceurs d'alerte.**

USA : lois depuis 1863.

Fondation Sciences Citoyennes: création instance éthique: élabore une déontologie de l'expertise et permet l'élimination progressive des conflits d'intérêts: **haute autorité de l'expertise et de l'alerte.** Voir aussi rapport de Corinne Lepage.

Lois de transparence: *sunshine laws*, pour que le droit formel à l'information devienne effectif. Exemple des Etats-Unis

