

SEANCE DE REFLEXION DU CONSEIL DE FACULTE

**RELATIONS ENTRE
INDUSTRIE ET
RECHERCHE CLINIQUE**

A.F.Junod

Genève, le 15 juin 2006

RELATIONS INDUSTRIE-RECHERCHE CLINIQUE

**2 conséquences majeures
en rapport avec le « sponsoring »
et de possibles conflits d'intérêts financiers**

- 1. mise à mal du principe d'incertitude
(→ biais dans les résultats de la
recherche)**
- 2. création d'une dépendance vis-à-vis du
sponsor dans les choix thérapeutiques.**

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

CAUSES

Protocoles inadéquats favorisant le médicament testé

essai clinique avec placebo plutôt qu'avec un médicament actif

formes d'administration différentes « testé vs contrôle »

posologies inadéquates du contrôle

biais dans la sélection des groupes de patients

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

CAUSES

Biais dans publications

duplications de publications positives

« pooling » de résultats, faisant disparaître les négatifs

non-publication de résultats négatifs

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

POSSIBILITES D'INTERVENTIONS DES COMMISSIONS D'ETHIQUE

Protocoles inadéquats.

THEORIQUEMENT, OUI.

MAIS, *DISPARITES DE COMPETENCES ET DE JUGEMENTS
ENTRE COMMISSIONS D'ETHIQUE*

MAIS, *DIFFICULTES MAJEURES POUR FAIRE MODIFIER
UN PROTOCOLE, SPECIALEMENT DANS UNE ETUDE
MULTICENTRIQUE,*

...TANT QU'IL Y AURA D'AUTRES « VOLONTAIRES » (POINT
NECESSAIREMENT DÉSINTÉRESSÉS) POUR ACCEPTER DES
PROTOCOLES IMPARFAITS.

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

POSSIBILITES D'INTERVENTIONS **DES COMMISSIONS D'ETHIQUE**

Protocoles inadéquats (suite).

Les commissions d'éthique peuvent agir essentiellement sur la rubrique « information au patient » et sur la forme du consentement éclairé.

Des restrictions plus fondamentales exposent le chercheur contacté à ne plus être retenu parmi les investigateurs.

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

AMELIORATION DES POSSIBILITES

D'INTERVENTIONS DES COMMISSIONS D'ETHIQUE

1) Vis-à-vis des protocoles

- **Meilleure formation des membres des commissions d'éthique**

➔ ? Contrôle de qualité de leur travail ?

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

AMELIORATION DES POSSIBILITES D'INTERVENTIONS DES COMMISSIONS D'ETHIQUE

1) Vis-à-vis des protocoles (suite)

- **Création d'un front commun des commissions d'éthique avec une attitude commune**
- ➔ **? Une commission d'éthique nationale, voire supranationale, pour tout ce qui est relatif au dessein expérimental de projets portant sur des médicaments utilisés sur une large échelle et des projets multicentriques, les commissions d'éthique locales ayant à charge de surveiller l'information au patient et le document de consentement éclairé, ainsi que le rapport coût / bénéfice de la recherche pour le patient ?**

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

POSSIBILITES D'INTERVENTIONS **DES COMMISSIONS D'ETHIQUE**

Biais de publication

Exigence de liberté pour la publication

Exigence de liberté pour l'accès aux données et leur analyse statistique

Exigence de soumission de tous les essais cliniques et de leurs résultats à un registre facilement disponible sur le NET

Absence de délai excessif dans la publication

MISE A MAL DU PRINCIPE D'INCERTITUDE

POSSIBILITES D'INTERVENTIONS **DES COMMISSIONS D'ETHIQUE**

Biais de publication (suite)

Mais, variations majeures d'attitudes parmi les institutions académiques (aux USA)

(Mello et al. NEJM 2005; 352:2002)

PS A NOTER QUE LES CAUSES MAJEURES DE DESACCORDS ENTRE INDUSTRIE ET CHERCHEURS ETAIENT LIEES A DES PROBLEMES DE PAYEMENT ...(55% des désaccords)

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Un conflit d'intérêt est une situation dans laquelle des intérêts primaires et secondaires existent.

L'intérêt primaire (qualité de la recherche et de l'enseignement, bien du malade, voire de la société) tend à être influencé de façon excessive par un intérêt secondaire (gain de nature variable : argent, pouvoir,...).

Lorsque cet intérêt secondaire est lié à l'argent, l'on parle de conflit d'intérêt financier.

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Types de rémunérations (honoraires)

- Rémunération pour l'exécution de protocoles
 - Rémunération pour la fonction d'orateur ou d'expert dans la présentation d'un produit.
 - Rémunération pour la participation à un groupe d'experts.
 - Rémunération pour une consultance.
- **Remise d'actions de la firme avec laquelle il y a relation.**
 - **Revenus en rapport avec la prise de patente.**
 - **Salaire direct**
- Considéré comme conflit grave*

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Dons

- Remise de menus cadeaux : stylos, « gadgets » divers, bouteilles de vin...
- Remise d'échantillons de médicaments gratuits.
- Invitation à des réceptions plus ou moins festives, dans le cadre professionnel ou à l'occasion de congrès.
- Remise de matériel d'enseignement.
- Remise de réactifs de recherche.
- Aide financière (partielle ou totale) pour voyage et séjour à l'occasion d'un congrès national.
- Aide financière (partielle ou totale) pour voyage à l'occasion d'un congrès international.
- Invitation à participer à un congrès soutenu par l'industrie ou portant sur un produit commercial.
- Subside de recherche non ciblé.
- Subside de recherche lié à l'étude d'un produit commercial.

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Dons en rapport avec la recherche

- Invitation à des réceptions plus ou moins festives, dans le cadre professionnel ou à l'occasion de congrès.
- Remise de réactifs de recherche.
- Aide financière (partielle ou totale) pour voyage et séjour à l'occasion d'un congrès national.
- Aide financière (partielle ou totale) pour voyage à l'occasion d'un congrès international.
- Invitation à participer à un congrès soutenu par l'industrie ou portant sur un produit commercial.
- Subside de recherche non ciblé.
- Subside de recherche lié à l'étude d'un produit commercial (problème du principe d'incertitude ?)

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Divers

Mise à disposition d'écrivains professionnels (« ghostwriter ») pour la rédaction d'articles scientifiques.

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Possibilités d'intervention

Pour les rémunérations « licites »

- **Contrat explicite, transmis aux commissions d'éthique et aux autorités institutionnelles.**
- **Gestion des fonds par l'institution pour l'intéressé.**
- **Uniformisation des pratiques au sein de l'Europe**

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Possibilités d'intervention

Pour les rémunérations « licites »

Abandon des qualificatifs « *raisonnable, proportionnel, approprié,...* »

au profit d'un barème (cf NIH)

- → Tarif-cadre pour la rétribution par patient dans les essais cliniques?

Politique de la Mayo Clinic (1)

- **TABLE 2. Significant Conflict of Interest**
- Equity greater than 5% in a company or equity with a value of more than \$10,000 (whichever is less) is considered a significant financial interest. Equity through mutual funds is not considered a significant financial interest
- Rights to receive royalty payments greater than \$10,000 per year on licensed intellectual property are considered a significant financial interest

Politique de la Mayo Clinic (2)

- **TABLE 2. Significant Conflict of Interest**
- Consulting fees, honoraria, salaries, gifts, or in-kind compensation within the previous 12 months are considered a significant financial interest if value is greater than \$10,000
- Research or education grants within the past 12 months that are unrestricted or provide funds in excess of those required for reasonable expenses incurred in the performance of the sponsored research or educational activity are considered a significant financial interest.

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Possibilités d'intervention

- **Divulgation précise des liens financiers des investigateurs avec les sponsors**

Cf exemple dans une publication

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

EXEMPLE

Conflict of Interest Statement:

T.G.F. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

M.M. is a patent holder and licensor of the German patent for a system of the construction of tissue microarrays, applied in the present study, and received Euros 1,600 royalty from Zymed Laboratories in 2004. M.M. has been reimbursed by Roche, Wyeth, and Novartis for attending several conferences. He received \$2,000 in 2005 for speaking at conferences sponsored by Roche.

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS

Possibilités d'intervention

- **Exigence de divulgation précise des liens financiers des investigateurs avec les sponsors**

auprès des institutions ?

auprès des éditeurs de journaux ?

auprès des collaborateurs ?

auprès des patients ?

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS et SITUATION DE DEPENDANCE THERAPEUTIQUE

Possibilités d'intervention

- **Interdiction formelle de toute activité promotionnelle pour le produit testé et pour tout autre produit manufacturé par le sponsor**
- **Non-participation aux processus décisionnels relatifs à la recommandation de médicaments au sein de l'institution.**

CONFLITS D'INTERETS FINANCIERS et SITUATION DE DEPENDANCE THERAPEUTIQUE

Possibilités d'intervention

- **Refus de toute étude de type IV du type marketing**

CONCLUSION

**A côté de quelques interdictions
pour des cas limités et précis,
les meilleures formes de prévention
des problèmes liés au sponsoring
dans la recherche clinique
pourraient être:**

CONCLUSION

- 1. Uniformisation des critères, voire création d'une commission d'éthique nationale ou supranationale, pour les projets visant un large marché et les études multicentriques.**
- 2. Création d'un barême.**
- 3. Transparence « explicite » pour les possibles conflits d'intérêts financiers ET gestion des fonds par une institution publique.**
- 4. Information auprès des collaborateurs et des sujets de recherche sur les contrats financiers ?**

CONCLUSION

Création d'un Conseil

Chargé de conseiller, arbitrer,
voire décider

Pour tout ce qui a trait
À un possible conflit d'intérêt financier.

?