



Recherche clinique sous influence : penser les alternatives

Résumé

- **Le modèle d'affaires dominant du secteur pharmaceutique est basé sur la promotion massive de médicaments qui ne représentent souvent pas des avancées thérapeutiques significatives.**
- **La recherche clinique est alors organisée comme une véritable campagne promotionnelle. Les données issues de la recherche clinique sont utilisées en priorité pour stimuler et soutenir les ventes, et non pas afin d'améliorer les habitudes de prescription.**
- **Multiplier la publication d'études favorables en utilisant la plume d'"auteurs fantômes" (en anglais "ghostwriters"), ne pas publier les résultats compromettants pour la vente des produits (biais de publication), dissimuler des données en allant parfois jusqu'à intimider les chercheurs indépendants et lanceurs d'alertes gênants, sont trois stratégies corporatives usuelles, largement utilisées. Leur objectif : permettre au nouveau médicament de gagner des parts de marchés sur ses concurrents.**
- **Une recherche plus indépendante, libérée des contraintes commerciales de l'industrie, est nécessaire afin de faire progresser la médecine.**

En ce début de 21^e siècle, peut-on faire confiance aux résultats de la recherche clinique telle qu'elle est menée ? Puisque la recherche clinique est avant tout pilotée par les firmes pharmaceutiques, répondre à cette question nécessite de comprendre le modèle d'affaires et les incitatifs financiers qui organisent la recherche clinique des firmes. Après une analyse sommaire du modèle d'affaires domi-

nant, fondé sur la promotion massive de médicaments qui ne représentent que trop rarement des avancées thérapeutiques significatives, nous analysons la nature de la recherche clinique privée, et explorons l'opportunité de développer une recherche clinique plus indépendante.

Des profits sans innovation

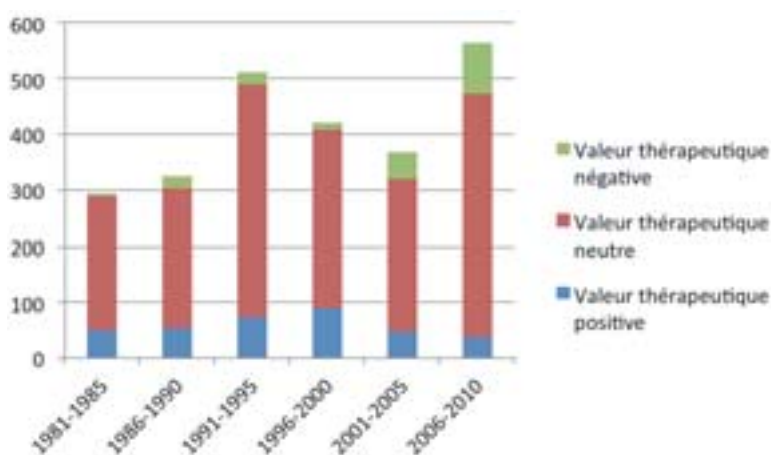
Quinze grandes firmes pharmaceutiques se partagent environ les deux tiers d'un marché mondial d'environ 900 milliards de dollars. Ces firmes dépensent environ deux fois plus en promotion qu'en recherche (1). Ce modèle d'affaires est basé sur la promotion massive de médicaments qui ne sont souvent que des extensions de gamme sans véritable avancée thérapeutique.

Une panne de l'innovation qui dure. En ces années 2010, la très grande majorité des nouveaux médi-

caments restent insignifiants en termes d'avancée thérapeutique. Depuis plus de 30 ans, la revue *Prescrire* analyse systématiquement ce que chaque nouveau médicament mis sur le marché français représente en termes de progrès thérapeutique. En reprenant l'ensemble des données depuis 1981, on remarque que la proportion des médicaments qui ne représentent aucune avancée significative va augmentant, particulièrement depuis les dix dernières années, de même que la proportion de médicaments dont la balance bénéfice-risque s'avère être défavorable (voir la figure 1 ci-dessous) (a)(2).

Par exemple, en 2009, sur 109 nouveaux médicaments ou indications analysés dans l'année (sans compter les copies), 3 apportaient une avancée thérapeutique mineure, alors que 76 n'apportaient rien de nouveau à la pharmacopée existante, et 19 étaient considérés représenter d'éventuels risques pour la santé publique (2). Au Canada, le Conseil d'examen des prix

Figure 1
Cotations des nouvelles spécialités et des nouvelles indications dans *Prescrire* depuis 1981



Source : *Prescrire* (a)

des médicaments brevetés procède depuis 2010 au même type de classification que celle de *Prescrire*. Les résultats sont relativement similaires : près de 4 nouveaux médicaments brevetés sur 5 n'apportent aucune avancée thérapeutique significative dans la pharmacopée canadienne (3).

La panne de l'innovation à laquelle l'industrie pharmaceutique est confrontée depuis plusieurs décennies l'a amenée à prendre conscience de la nécessité de changer de modèle. Pourtant, le modèle d'affaires basé sur la promotion massive de médicaments non réellement innovants, reste bien vivant. Il s'agit tout simplement du modèle financièrement le plus rentable. Par exemple, le président de Sanofi-Aventis Jean-François Dehecq a beau soutenir que le "modèle Pfizer", où on dépense deux fois plus en promotion qu'en recherche, est maintenant mort (4), les rapports financiers de la société montrent que Sanofi-Aventis employait toujours, en 2011, deux fois plus de personnel pour la vente que pour la recherche.

Une rentabilité qui continue à progresser. En "bons économistes", on pourrait s'attendre à ce que le marché sanctionne la panne d'innovation du secteur pharmaceutique. Pourtant, les profits des firmes pharmaceutiques explosent. Une analyse historique de la rentabilité de l'industrie pharmaceutique globale est difficile puisque les données agrégées ne sont pas disponibles. Toutefois, 8 des 15 firmes pharmaceutiques dominantes sont américaines. En se concentrant sur les firmes pharmaceutiques dominantes américaines (apparaissant dans le palmarès Fortune des 500 plus grandes firmes américaines) par comparaison avec les autres firmes apparaissant dans le Fortune 500, l'évolution du taux de profit moyen montre que la rentabilité du secteur se porte bien (voir la figure 2 ci-contre) (b)(5).

La promotion massive des nouveaux médicaments est un facteur déterminant pour permettre que de nouveaux médicaments soient largement prescrits, et ce même s'ils ne sont pas plus efficaces que des médicaments plus anciens (5). Le cas des antipsychotiques est édifiant. Une "nouvelle génération" de médicaments a été systématiquement prescrite par les médecins alors que ces médicaments ne s'avéraient pas être cliniquement

plus efficaces que la génération précédente et coûtaient dix fois plus cher (6).

Le modèle d'affaires actuel, basé sur une promotion agressive et une innovation déficiente, reste un immense succès financier. Pourquoi les firmes pharmaceutiques l'abandonneraient-elles ?

Corruption institutionnelle de la recherche clinique

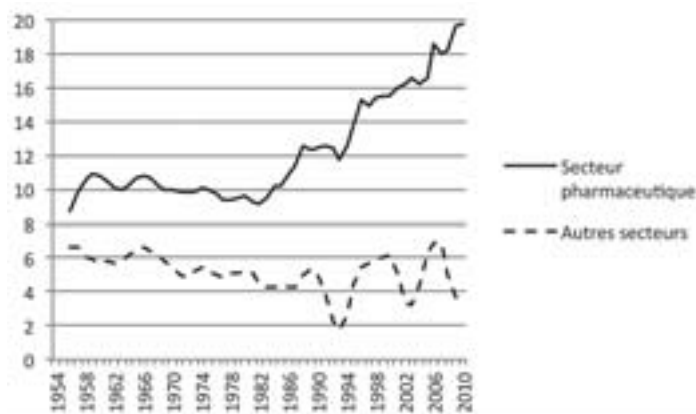
Dans le modèle d'affaires actuel, les firmes pharmaceutiques ne consacrent pas la majeure partie de leurs ressources au développement et à la production des médicaments, mais plutôt à influencer les pratiques médicales. Il s'agit de confectionner un savoir médical sur mesure permettant de soutenir l'accroissement des ventes (5). La recherche clinique est ainsi organisée comme de véritables campagnes promotionnelles visant à produire des arguments de vente pour les produits plutôt que de permettre l'obtention de données scientifiques fiables (5,7).

Afin que les savoirs produits soient rentables pour les firmes, une véritable "gestion fantôme" de la recherche est mise en œuvre grâce à trois grandes stratégies corporatives : la multiplication de la publication d'études favorables à un médicament ; la rétention d'informations pouvant nuire aux ventes ; l'intimidation (voire la neutralisation) de chercheurs indépendants.

Multiplier la publication d'études favorables. Les études écrites par des auteurs fantômes (en anglais "ghostwriters") au profit des firmes ne sont pas dues au hasard : elles font partie de plans de publication mûrement réfléchis, essentiels pour le bon fonctionnement des campagnes promotionnelles et le lancement commercial d'un nouveau médicament (8).

Par exemple, des documents internes de Pfizer ont permis de révéler qu'entre 1998 et 2000, pas moins de 85 articles scientifiques sur l'antidépresseur *sertraline* (Zoloft[®]) avaient été rédigés à l'initiative directe de Pfizer. Durant cette période, l'ensemble de la littérature scientifique comptait seulement 211 articles sur cette substance (9). Pfizer a ainsi produit une masse d'articles favorables au médicament, ce qui lui a permis de noyer les études critiques. Pour le traitement hormonal substitutif, Wyeth avait produit une cinquantaine d'articles (10). Pour promouvoir son tristement célèbre *rofecoxib* (Vioxx[®]), Merck avait aussi monté une campagne de ghostwriting de 96 articles, certains omettant de mentionner le décès de patients s'étant prêtés à la recherche sur ce médicament lors des essais cliniques (11). Pour orienter la recherche en faveur de son antidépresseur *paroxétine* (Deroxat[®], Paxil[®]), GlaxoSmithKline avait nommé sa campagne secrète de multiplication des études favorables "Case Study Publication for Peer-Review", ou CASPPER, en référence au célèbre "gentil fantôme"... (12).

Figure 2
Évolution du taux de profit moyen (bénéfice net sur les ventes, en pourcentage) des firmes pharmaceutiques américaines dominantes et des autres firmes américaines dominantes 1970-2010 (moyenne sur 3 ans)



Source : Fortune

Ne pas publier les résultats compromettant pour la vente des produits. Pour les firmes pharmaceutiques, la recherche clinique privée produit des résultats privés, confidentiels, relevant de leur propriété intellectuelle. Au nom du secret commercial, les firmes s'arrogent le droit de ne pas publier certains résultats. Et les autorités politiques et sanitaires ne les contraignent pas à rendre les données obtenues lors des essais cliniques publiquement accessibles. Les firmes pharmaceutiques peuvent ainsi sélectionner les éléments qu'elles veulent voir publier.

Par exemple, les firmes dominantes ont systématiquement "omis" de publier les études défavorables sur une "nouvelle génération" d'antidépresseurs (inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine, IRS). Sur 74 essais cliniques consacrés à ces antidépresseurs, 38 étaient favorables au médicament, tandis que 36 considéraient le médicament douteux ou inutile. Néanmoins, 94 % des études favorables ont été publiées, 15 % des études défavorables ont été publiées dans un langage laissant croire que les résultats étaient favorables, et à peine 8 % des études défavorables ont été publiées telles quelles (13). En lisant les études disponibles, un médecin ne peut qu'avoir une opinion subjective des "bienfaits" de la "nouvelle génération" de médicaments, ce qui explique la grande facilité avec laquelle les médecins en sont venus à prescrire ces antidépresseurs de manière systématique. Les données de la science révèlent que, pour 70 % des gens qui prennent des antidépresseurs IRS, le médicament ne serait pas plus efficace qu'un placebo (14), alors que les antidépresseurs IRS exposent à des effets indésirables graves (risque accru de suicides, etc.).

Intimider, voire neutraliser, les chercheurs indépendants et lanceurs d'alertes gênants. Une troisième stratégie, plus répandue qu'on ne le croit, est l'intimidation et la neutralisation des chercheurs indépendants qui produisent des études défavorables autour d'un produit. Le cas d'Irène Frachon et du *benfluorex* (Mediator[®]) est bien connu en France (15). Ce n'est pas une exception. Les courriels internes de la firme Merck, divulgués lors des procès liés à l'affaire de pharmacovigilance due au *rofécocixib* (Vioxx[®]), ont révélé que la firme avait

dressé une liste noire de chercheurs dits "voyous" en raison de leur discours défavorable au Vioxx[®]. Ce courriel appelait à « *discréditer, neutraliser, détruire !* » les chercheurs de cette liste noire... L'intimidation était le fruit du travail d'une véritable équipe qui veillait à systématiquement contrôler tout ce qui se disait sur le produit (16). De la même façon, dans le cas de l'antidiabétique *rosiglitazone* (Avandia[®]), retiré du marché en 2010 pour raisons de pharmacovigilance, un rapport du Sénat américain explique que la principale stratégie des cadres de GlaxoSmithKline face à la publication de résultats cliniques défavorables a été de minimiser l'importance de ces résultats et d'intimider les chercheurs indépendants (17).

En somme. Ces trois stratégies corporatives sont omniprésentes et corrompent institutionnellement la recherche médicale. Il ne s'agit pas ici de corruption directe, mais plutôt d'une économie politique de l'influence qui s'immisce dans l'ensemble de la recherche et qui, au final, biaise le savoir qui guide les pratiques médicales.

Si la quasi-totalité des chercheurs sont des gens honnêtes qui ne cherchent qu'à faire progresser la médecine, les structures économiques de leurs pratiques et les jeux d'influence en place les conduisent souvent à participer *de facto* à un système où la rentabilité pour les actionnaires se fait au détriment des patients.

Blâmer les firmes pour cet état de fait serait inapproprié puisqu'elles n'ont pas le choix. Une firme qui refuserait de jouer le jeu par souci éthique perdrait rapidement ses parts de marché. Avec le modèle économique actuel, les profits pharmaceutiques ne reposent pas sur l'innovation thérapeutique améliorant la santé des patients, mais plutôt sur la capacité de modeler le savoir médical pour se créer des niches de marché.

Pour une véritable recherche indépendante

Plusieurs réformes de fond sont nécessaires afin d'améliorer les pratiques dans le domaine de la recherche. La transparence et l'accès public à l'ensemble des résultats des essais cliniques, qu'ils soient financés sur fonds publics ou sur fonds privés, est indis-

pensable. L'encadrement strict et l'élimination des conflits d'intérêts est un autre chantier majeur. Une évaluation clinique et pharmaco-économique plus rigoureuse des nouveaux médicaments, garantissant que la rentabilité des médicaments est liée à leur valeur thérapeutique, est aussi une piste d'intérêt. Toutefois, la réforme la plus pressante se trouve dans la revalorisation d'une recherche plus indépendante des firmes pharmaceutiques.

Pour une recherche plus indépendante des firmes pharmaceutiques. Si la recherche se structure à partir d'incitatifs financiers à court terme comme c'est encore le cas en ce début de 21^e siècle, alors une forte garantie de rentabilité se trouve dans le simple re-brevetage d'un médicament déjà existant. Il suffit de légèrement modifier la structure de la substance thérapeutique, et d'accompagner le lancement du médicament par la mobilisation d'une armée de visiteurs médicaux afin de faire déplacer les habitudes de prescription des médecins vers ce médicament "me-too" (c).

En ce début de 21^e siècle, l'ensemble de la recherche médicale est organisée autour des firmes, la recherche publique étant organisée comme une simple forme d'assistance à la recherche privée. D'aucuns ont développé un sentiment d'infériorité pour la recherche publique, comme si elle était sans valeur sans l'apport des firmes.

Pourtant, seule une recherche indépendante, sans but lucratif, peut permettre la réalisation d'essais cliniques libres de toute considération commerciale. Et d'ailleurs la recherche publique contribue déjà fortement au progrès thérapeutique (18). Une étude publiée en 2011 révèle ainsi que la recherche publique a contribué à la découverte de près des deux tiers des médicaments représentant une véritable avancée thérapeutique entre 1998 et 2005, mais qu'en revanche elle a peu contribué au développement de produits sans avancée thérapeutique significative (19).

Peut-on financer d'avantage la recherche publique ? La question ne se pose pas ainsi car, contrairement aux idées reçues, la recherche actuelle est déjà largement publique. Par exemple, une fois pris en compte les crédits d'impôt attribués aux dépenses en recherche et développement, envi-

ron 84 % de la recherche fondamentale en santé provient de fonds publics alors que seulement 12 % provient des firmes (20).

De plus, dans le cadre de leurs politiques industrielles, les États offrent de manière usuelle une panoplie d'incitatifs permettant de favoriser les firmes pharmaceutiques présentes sur le territoire national : subventions directes, laxisme dans l'évaluation pharmaco-économique, extensions d'exclusivité, ou encore politiques de prix et de remboursement généreuses. Par exemple, la France offre le régime le plus généreux de crédits d'impôts pour la recherche et développement (21), alors que le Canada accepte de gonfler artificiellement le prix des médicaments brevetés à environ 10 % de plus que ce qu'il en coûte en France. Les Canadiens déboursent ainsi un coût additionnel d'environ 1.5 milliard de dollars canadiens, alors que la somme des dépenses nettes en recherche et développement des entreprises pharmaceutiques au Canada, une fois pris en compte les crédits d'impôt, n'est que de 610 millions de dollars canadiens (22). Aux États-Unis d'Amérique, on refuse de recourir aux pouvoirs publics pour réduire les coûts des médicaments brevetés. Les prix sont ainsi le double des prix français. Si le gouvernement permettait au seul régime public d'assurance-médicaments *Medicare* de négocier des rabais minimaux sur les prix des médicaments brevetés, les contribuables américains pourraient économiser environ 12 milliards de dollars étatsuniens par an (23).

Le financement de la recherche publique ne doit pas être perçu comme un coût supplémentaire, mais plutôt comme le moyen de réformer les politiques industrielles actuelles, coûteuses et inefficaces.

En somme. Tant que les firmes tiendront les cordons de la bourse de la recherche biomédicale, le savoir médical se construira de manière sélective, comme un argument de vente, et

non pas comme un savoir critique visant à améliorer la santé publique.

Et tant que les institutions publiques continueront à promouvoir tous azimuts les partenariats avec des firmes subventionnaires, la porte restera grande ouverte pour la poursuite de la corruption institutionnelle de la recherche scientifique.

Marc-André Gagnon

Déclaration de liens d'intérêts* :

Marc-André Gagnon : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. Mes travaux actuels sont financés uniquement par des sources publiques ou des organisations à but non lucratif, dont les Instituts de Recherche en Santé du Canada, le Consortium de recherche en politiques pharmaceutiques, La Faculté des affaires publiques de l'Université Carleton, le Edmond J. Safra Center for Ethics de l'Université Harvard, Santé Canada, et The Innovation Partnership. »

*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

.....
a- Les catégories utilisées ici diffèrent de celles, plus élaborées, qui sont utilisées par la revue *Prescrire*. "Valeur thérapeutique positive" regroupe les cotations *Prescrire* "Bravo", "Intéressant" et "Apporte quelque chose". "Valeur thérapeutique neutre" regroupe les cotations *Prescrire* "Éventuellement utile" et "N'apporte rien de nouveau". "Valeur thérapeutique négative" remplace la cotation *Prescrire* "Pas d'accord".
b- Pour une présentation détaillée de la méthodologie utilisée ainsi que pour une analyse plus approfondie de la rentabilité du secteur, lire la référence 5.
c- Un médicament "me-too" ("moi aussi" en français), parfois appelé complément de gamme, est un médicament dérivé d'un médicament existant, déjà commercialisé et souvent largement utilisé, dont la structure de la substance thérapeutique a été légèrement modifiée.

Références

- 1- Gagnon MA et Lexchin J "The Cost of Pushing Pills" *PLoS Medicine* 2008 ; 5 (1).
- 2- *Prescrire* Rédaction "L'année 2009 du médicament : trop peu de progrès pour soigner et trop de régressions" *Prescrire* 2010 ; 30 (316) : 136-142.
- 3- Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) "Rapport annuel 2010" Ottawa : 2011.
- 4- Mamou Y "La pharmacie en quête d'une recherche plus efficace" *Le Monde*, 3 janvier 2008.
- 5- Gagnon MA "The Nature of Capital in the Knowledge-Based Economy; The Case of the Global Pharmaceutical Industry" Doctorat de science politique à l'Université York, 2009.

6- Girgis RR et al. "Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial" *British Journal of Psychiatry* 2011; (199): 281-288.

7- Matheson A "Corporate Science and the Husbandry of Scientific and Medical Knowledge by the Pharmaceutical Industry". *BioSocieties* 2008 ; 3:355-382.

8- Sismondo S "Ghosts in the Machine: Publication Planning in the Medical Science" *Social Studies of Science* 2009 ; (39) : 171-198.

9- Sismondo S "Ghost Management: How Much of the Medical Literature Is Shaped Behind the Scenes by the Pharmaceutical Industry?" *PLoS Medicine* 2007; 4 (9).

10- Fugh-Berman A "The Haunting of Medical Journals: How Ghostwriting Sold "HRT"" *PLoS Medicine* 2010 ; 7 (9).

11- 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).

12- Edwards J "«CASSPER» was GSK's Friendly Ghostwriting Program on Paxil" *BNET* 20 août 2009.

13- Turner EH et al. "Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy" *New England Journal of Medicine* 2008 ; 358 (3) : 252-260.

14- Fournier JC et al. "Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis" *JAMA* 2010 ; 303 (1) : 47-53.

15- Frachon I "Retrait du *benfluorex* (Mediator®) : le praticien, la pharmacovigilance et les autorités de santé" Intervention lors de la Pilule d'Or *Prescrire* 2011 ; 27 janvier 2011 : 3 pages.

16- Rout M "Vioxx maker Merck and Co drew up doctor hit list" *The Australian* 1^{er} avril 2009.

17- U.S. Senate Committee of Finance "Grassley, Baucus Release Committee Report on Avandia" Press release, February 20, 2010.

18- Stevens AJ "The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines" *NEJM* ; 2011 ; 364 (6).

19- Sampat BN et Lichtenberg F "What Are The Respective Roles Of The Public And Private Sectors In Pharmaceutical Innovation?" *Health Affairs* 2011 ; 30 (2).

20- Light D "Basic research funds to discover important new drugs: who contributes how much?" in "Monitoring Financial Flows for Health Research 2005; Behind the Global Numbers", edited by Global Forum for Health Research. Geneva: Global Forum for Health Research, 2006.

21- OCDE "Science, technologie et industrie : Tableau de bord de l'OCDE 2011 - L'innovation et la croissance dans les économies du savoir" OCDE 2011.

22- Voir par exemple Gagnon MA "The Economic Case for Universal Pharmacare" *Canadian Centre for Policy Alternatives* 2010.

23- Congressional Budget Office "Reducing the Deficit; Spending and Revenue Options". Mars 2011.