



Conflits d'intérêts dans l'expertise

Rémy Gauzit
Unité de réanimation St Charles
Hôtel Dieu - Paris V
GTA-Commission d'AMM - Afssaps



Institut Maurice Rapin

Conflits d'intérêts 2008 - 2011

- **Activité ponctuelle de conseil : Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Novartis**
- **Intervenant en qualité d'orateur : Bayer, Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis**
- **Invitation en qualité d'auditeur : Astellas, MSD, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis.**

Nomination

Président : M. Robert COHEN

Membres

Mme Corinne ALBERTI-BOULME
M. Jérôme BARRE
M. Louis BERNARD
M. Jean BEYTOU
M. Edouard BINGEN
M. Charléric BORNET
Mme Dominique BREILH
M. Jean-Pierre BRU
Mme Emmanuelle CAMBAU
M. François CARON
M. Jean-Didier CAVALLO
M. Pierre CHARBONNEAU
M. Christian CHIDIAC
M. Robert COHEN
M. Martin DANIS
M. Jean-Marie DECAZES DE GLUCKSBIERG
Mme Marie-Aliette DOMMERGUES GAINCHE
M. Luc DUBREUIL
M. Xavier DURRMEYER
Mme Lélia ESCAUT
M. Albert FAYE
Mme Sandra FOURNIER
Mme Tatiana GALPERINE
M. Rodolphe GARRAFFO
M. Michel GARRE

M. Rémy GAUZIT
M. Christian GHASAROSSIAN
Mme Catherine GOUJON
M. Emmanuel GRIMPREL.
M. Benoit GUERY
M. Jean-Pierre KANTELIP
M. Serge KOUZAN
Mme Odile LAUNAY
M. Vincent LE MOING
M. Thanh LECOMPTE
M. Marc LEONE
M. Guy MAZUE
Mme Nathalie PAREZ
M. Yves PEAN
M. Olivier PETITJEAN
Mme Patricia RIBAUD
Mme France ROBLOT
M. Bernard ROUVEIX
M. Jean-Pierre SOLLET
M. Claude-James SOUSSY
M. Jean-Paul STAHL
Mme Emmanuelle VARON
M. Daniel VITTECOQ
M. Pascal VOIRIOT
Mme Valérie ZELLER

Nomination au JO pour 3 ans

Missions :

- Etudier les demandes et les modifications d'AMM
- Etudier les demandes et les modifications d'ATU
- Préparer les avis de la com d'AMM
- A la demande du directeur général : avis sur toutes questions relatives aux anti-infectieux

Afssaps : dispositif de gestion des conflits d'intérêts (Bilan 2009)

- 400 experts (28 %) n'ont déclaré aucun lien
- 988 experts 5 906 liens d'intérêts (6 en moyenne)

Nature du lien	Nombre de liens déclarés	Part dans les liens déclarés
Liens financiers dans le capital d'une entreprise	95	1,6 %
Liens durables : associés, employés...	280	4,8 %
Activités de conseils	1 193 dont 398 en liens durables et 795 en activités ponctuelles	20,2 %
Essais cliniques	1 359 dont 604 comme investigateur principal et 755 comme co-investigateur	23,0 %
Rapports d'expertise	607 dont 394 et 231 autres rapports AFSSAPS et autres rapports	10,3 %
Congrès ou colloque	1 854 dont 1052 comme orateurs et 802 comme auditeur	31,4 %
Financement d'une institution où l'expert a une responsabilité	298	5,0 %
Liens familiaux	220	3,7 %
Total	5 906	100,0 %

efides *Service de saisie en ligne des déclarations d'intérêts*

DECLARATION DU 17/06/2011

Type	Entreprise	Activités, Produits etc...	Participation, Rémunération etc...	Période
CF-AUD	SANOFI AVENTIS	Toulouse JNI 2011		du 08/06/2011 au 10/06/2011
CF-INT	BAYER SANTE VETRINAIRE	Paris, Forum Antibiothérapie "Bonnes pratiques de prescriptions en médecine humaine pour limiter l'antibio-résistance"	Rémunération personnelle	du 27/05/2011 au 27/05/2011
CF-INT	SANOFI-AVENTIS	Toulouse, JNI 2011 "Modalités d'utilisation des molécules de recours"	Rémunération personnelle	du 09/06/2011 au 09/06/2011

DECLARATION DU 21/01/2011

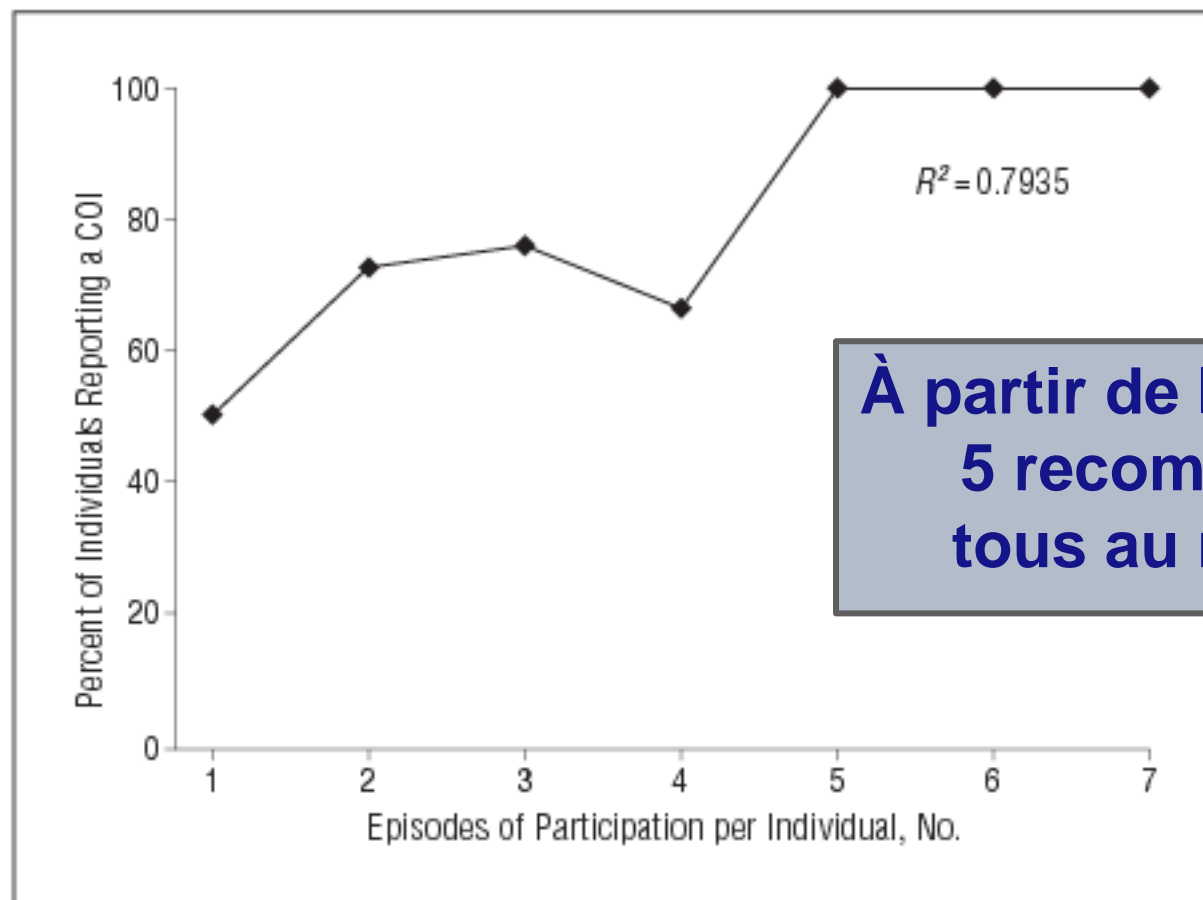
Type	Entreprise	Activités, Produits etc...	Participation, Rémunération etc...	Période
CF-AUD	JANSSEN CYLAG	Boston USA - ICAAC		du 11/09/2010 au 15/10/2010
CF-INT	JANSSEN CYLAG	Quoi de neuf pour les carbapénèmes ? Congrès de la SFAR Paris	Rémunération personnelle	du 24/09/2010 au 24/09/2010
CF-INT	MSD	Journée du laboratoire MSD "Bon usage des antibiotiques" Comment prescrire/ne pas prescrire les carbapénèmes : le pont de vue du réanimateur Paris	Rémunération personnelle	du 20/11/2010 au 20/11/2010
EC-INV	3M	Pansement à haute perméabilité/Pansement imprégné de chlorhexidine	investigateur principal	du 01/07/2010 au 31/10/2011

Conflicts of Interest in Cardiovascular Clinical Practice Guidelines

- **Am. College of Cardiology/ Am. Heart Association
17 guidelines entre 2003 et 2008**
- **498 experts → 651 « participations »
1 à 7 guidelines/expert**
- **56 % des experts : au moins un COI
56 % des participations : au moins un COI**
- **Par reco, 13 à 87 % des experts : au moins un COI**

HEALTH CARE REFORM

Conflicts of Interest in Cardiovascular Clinical Practice Guidelines



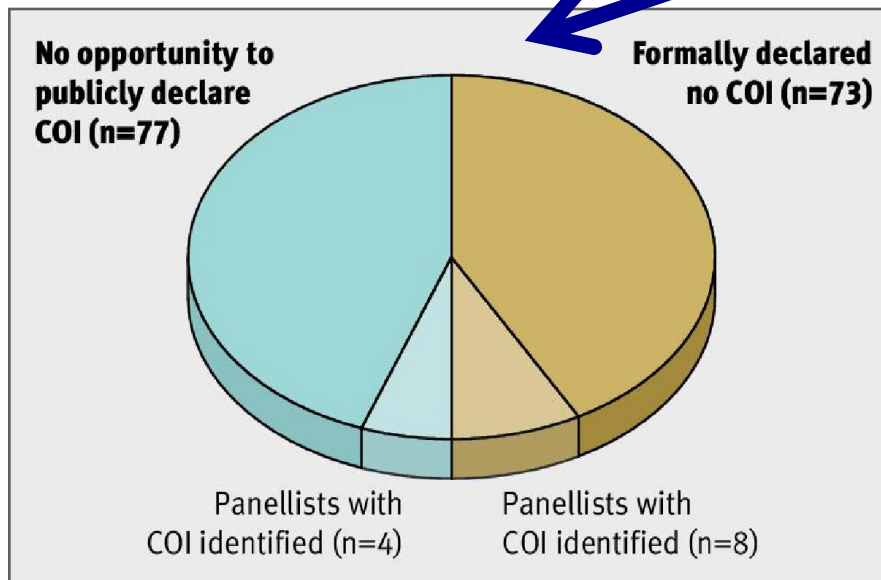
À partir de la participation à 5 recommandations : tous au moins un COI

Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study

- **14 guidelines : 5 sans déclaration de COI**
- **288 experts :**
 - **138 ont déclaré des COI**
 - **150 absences de COI ou « d'occasion » de les déclarer**

Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study

- 14 guidelines (2002-2010) : 5 sans déclaration de COI
- 288 experts :
 - 138 ont déclaré des COI
 - 150 absences de COI ou « d'occasion » de les déclarer



COI en fonction du sponsor

- Gouvernemental : 16 %
- Non gouvernemental : 69 %



Rapport auto-commandé Mars 2011

RAPPORT DE LA MISSION SUR LA REFONTE DU SYSTEME FRANCAIS DE CONTRÔLE DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DES MEDICAMENTS

A

**Monsieur le Président de la République et
Monsieur le Ministre de la Santé**

**Pr B. Debré, Député de Paris, et Pr P. Even,
Président de l'Institut Necker**

Les experts (surtout ceux de l'Afssaps)

- **Tous pourris ?**
 - Oui** **Non** **Ne sait pas**
- **Tous incompétents ?**
 - Oui** **Non** **ne sait pas**

Beaucoup plus crédible...



Inspection générale
des affaires sociales
RM2011-046A

Enquête sur le MEDIATOR[®]

RAPPORT DEFINITIF

Janvier 2011

Une suite logique



Inspection générale
des affaires sociales
RM2011-046A

L'indépendance des experts et de
l'expertise sanitaire

Avril 2011

Rapport sur la pharmacovigilance
et gouvernance de la chaîne
du médicament

Juin 2011

les assises du
médicament

RAPPORT DE SYNTHÈSE

23 juin 2011



Projet de loi relatif à la sécurité des médicaments en cours d'examen au sénat

3 axes prioritaires

- **La lutte contre les conflits d'intérêt et l'amélioration de la transparence des décisions**
- **Le doute doit bénéficier systématiquement au patient**
- **Des patients mieux informés et des professionnels de santé mieux formés et mieux informés**



Projet de loi relatif à la sécurité des médicaments en cours d'examen au sénat

Lutte contre les conflits d'intérêt et amélioration de la transparence des décisions

- **Modèle unique de déclaration publique d'intérêts (experts, personnels des agences/administration, associations de pts...)**
- **Cellule de déontologie dans chaque agence**
- **Publication des conventions avec l'industrie pharmaceutique (professionnels de santé, associations de patients, fondations, organe de presse, sociétés savantes, organisme de conseil...)**
- **Sanctions administrative et/ou financière réellement dissuasives**



Projet de loi relatif à la sécurité des médicaments en cours d'examen au sénat

Lutte contre les conflits d'intérêt et amélioration de la transparence des décisions

- **Transparence des débats et des décisions**
- **Limitation du nombre de membres des commissions et de leur mandat**
- **Identification claire de l'agence en charge de la police du médicament**
- **Mode de financement de cette agence transparent**

Les intentions sont sans doute très bonnes... Mais ça va marcher comment...?

- **Devant un COI possible : importance d'un débat public pour valider/réfuter un expert à la compétence reconnue**
- **Nécessité de définir réglementairement les situations → l'élimination de certains experts**
- **Définition et classification des COI non connues MAIS, tolérance zéro très probable...**
- **Risque réel d'éliminer « réglementairement » tout expert ayant le plus petit contact avec une firme**

Au fait un expert, c'est quoi ?

- **Indépendance (c'est un état d'esprit)**

L'expert vierge de tout contact n'a généralement pas les compétences requises



Amélioration de l'expertise en éliminant tous les suspects de COI : probablement un leurre

Le président du CNR levures ne peut pas être expert dans une recommandation d'une agence nationale... sur la bonne utilisation des antifongiques...

- ... partenariats/contacts avec l'industrie : validation des nouveaux médicaments, avis scientifiques, enseignements (pas forcément liés à la promotion)...

Conflits d'intérêts – Une Maladie Honteuse ?

F Trémolières Le Monde.fr 19/08/2011

« ... je persiste à penser qu'une expertise de qualité justifie d'abord des experts compétents, qu'ils auront souvent des conflits d'intérêts, mais que ceux-ci peuvent et doivent être gérés autrement que par une absence de tout contrôle (ce qui n'a jamais été le cas), où une exclusion de tout... »

Faut-il laver plus blanc que blanc ?

- **2007 après l'affaire du Vioxx : renforcement des directives pour minimiser les COI des experts**
- **Même les liens indirectes avec un concurrent empêchent la participation à un comité consultatif**
- **23 % des panels d'experts de la FDA ne sont pas au complet**
- **Retard +++ des réunions des comités consultatifs**

Faut-il laver plus blanc que blanc ?

- **2007 après l'affaire du Vioxx : renforcement des directives pour minimiser les COI des experts**
- **Même les liens indirectes avec un concurrent empêchent la participation à un comité consultatif**
- **23 % des panels d'experts de la FDA ne sont pas au complet**
- **Retard +++ des réunions des comités consultatifs**



Mardi 2 août 2011 - 18:01

USA: les membres du Congrès pourraient assouplir les règles sur les conflits d'intérêts des experts

WASHINGTON, 2 août 2011 (APM) - Les membres du Congrès américain vont probablement modifier l'année prochaine les critères de choix des experts de la Food and Drug Administration (FDA) en raison de plaintes selon lesquelles la sévérité des règles sur les conflits d'intérêts rend difficile la sélection de bons experts, a rapporté Reuters.

Autres COI potentiels

- **Intérêts institutionnels et professionnels sont une source possible de COI (groupes de pression)**
- **Intérêts intellectuels, notamment au sens de la défense d'une cause**

Difficiles à identifier

Posent la question de la limite entre obligation de déclarer et respect de la liberté d'opinion et de la vie privée

Conflits d'intérêts : seuls les experts... ?



Inspection générale
des affaires sociales
RM2011-046A

Enquête sur le MEDIATOR®

RAPPORT DEFINITIF

Janvier 2011

- **Manque de réactivité +++**
 - **existence de problèmes structurels et administratifs dans le fonctionnement**
 - **pressions politico-industrielles ?**

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- ***16 avril 1997 [417]*** : L'Afssaps notifie à Servier que l'indication "adjuvant ds le diabète de type 2 avec surcharge pondérale est écartée : la démonstration d'efficacité est insuffisante"
- ***5 juin 1997 et 4 août 1997[420]*** : 2 lettres reviennent sur cette décision: l'indication "adjuvant dans le diabète" est maintenue....

Que c'est-il passé entre ces deux dates... ?

L'exemple du Médiator

- Rapport IGAS -

- 22 sept 1999 : réveil de l'Italie suivi par l'Espagne
- Echange au sein de l'Afssaps

Compte-tenu des données disponibles, il est difficile de démontrer qu'il n'y a pas de risque surtout si l'on regarde les paramètres cinétiques (AUC) de Senflorax, DeF et Senflu.

↳ Proposition des Italiens concernant étude clinique au long cours est satisfaisante. Il paraît difficile de faire autrement. (l'étude de cinétique évoquée précédemment ne serait pas utile compte-tenu des AUC disponibles).

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- Ce d'autant que l'Afssaps pense que :

Le fait de demander cette étude au long
Cours permettra au labo de se positionner :

Destinataires : peut-être préférera-t-il retirer
le produit plutôt que de mettre
en place l'étude ?

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- **Ce d'autant que l'Afssaps pense que :**

Le fait de demander cette étude au long
Cours permettra au labo de se positionner :
Destinataires : peut-être préférera-t-il retirer
le produit plutôt que de mettre
en place l'étude ?

- **Le jour même, courrier à Servier :**

En l'absence de données au long cours, envisagez-vous de mettre en place une étude clinique de plus de 12 mois avec contrôle périodique de la glycémie et des lipides sériques, échocardiographies et mesure des paramètres pharmacocinétiques ?

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- **Des demandes en cascade d'études complémentaires seront toutes acceptées, ce qui déplacera l'exercice du principe de précaution vers la firme du fait de l'effet non-suspensif de ces décisions.**
- **Le rapport de l'IGAS [413] note d'ailleurs :
« de 1987 à 1995, la promesse d'études nouvelles est plus forte que le rejet par toutes les instances administratives et par l'Afssaps »**

Et tout ceci a été pratiqué avec...

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- .. avec l'idée de l'utilité de ce produit comme le rappelle le groupe *ad hoc* (29 mai 1995) :
« ... parce que l'obésité est un facteur de risque CV avéré... »

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- ... avec l'idée de l'utilité de ce produit comme le rappelle le groupe *ad hoc* (29 mai 1995) :
« ... parce que l'obésité est un facteur de risque CV avéré... »
- Et avec la crainte constamment présente du risque de contentieux (12/07/95)

De plus, en cas d'avis négatif pour les amphétamines / ou l'ensemble des amoxigènes), il y aurait sûrement des recours

L'exemple du Médiateur

- Rapport IGAS -

- D'où la proposition :

Il paraît difficile d'attendre
(cf le titre de Durou) les FR, comme souligné par PL
en C.S.
Je serais favorable à un
passage en prescription hospitalière (initiale)
de l'attestation de CD

en milieu spécialisé. Les chirurgiens
feraient la différence.

Dysrégulation et réglementation

COI négatif de la réglementation (bénéfice/risque à géométrie variable)

- **Interdiction du DTT**
 - aucun problème pour la Suède ou la Norvège
 - véritable drame dans les pays impaludés
- **Retrait d'AMM du vaccin contre les rotavirus**
 - augmentation NS du risque d'invagination intestinale
 - ... 300 000 enfants/an meurent en Afrique de diarrhée à rotavirus

Dysrégulation et réglementation

CRPV de Grenoble : alerte sur la toxicité cutanée du voriconazole

- **Phototoxicité évoluant de façon chronique avec risque +++ de mélanomes lors de traitements au (très) long cours**
- **Indication hors AMM : prévention I après greffe de moelle chez les pts restant très immunodéprimés**
Deux études récentes : ↘ significative de mortalité
- **RCP non modifiable : les EI ne pouvant être rapportés dans des utilisations hors AMM**

Conclusions

Transparence surement et plutôt plus que moins

- **MAIS, le mieux peut être l'ennemi du bien...
Attention de ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain !!!
Bénéfice/risque de chaque décision devraient être évalués... en toute transparence et en dehors de toute ambiance de lynchage médiatique**
- **Comment prendre en compte les intérêts professionnels et intellectuels**
- **En dernière analyse la compétence n'est qu'apparence car tout se ramène à une exigence de certitude...**