



HAL
open science

La transparence des essais cliniques de médicaments et le règlement UE n°536/2014

Baptiste Roussel

► **To cite this version:**

Baptiste Roussel. La transparence des essais cliniques de médicaments et le règlement UE n°536/2014. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932701

HAL Id: dumas-01932701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932701>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2018

par

Baptiste Roussel

Né le 20 Novembre 1984 à Louviers (27)

**La transparence des essais cliniques de
médicaments et le règlement UE n°536/2014**

Président du jury :

CONCE-CHEMTOB, Marie-Catherine, MCU

Membres du jury :

VERITE, Philippe, PU

*GARNIER, Valérie, docteur en pharmacie, membre de la
Commission de la Transparence la HAS*

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

« L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Mes parents qui m'ont soutenu pendant mes études. Merci à mes grands-parents pour leurs encouragements.

Merci à Helene Lebret, mon amie et inséparable binôme de révision. Mes études ont été enrichies par notre collaboration. C'est un plaisir d'avoir travaillé avec toi.

Merci à Rebecca Goutchtat pour notre discussion sur la mésinterprétation des valeurs p lorsque plus d'une seule expérience est réalisée (p-hacking). L'article que tu m'as envoyé sur le sujet a été incorporé à cette thèse.

Merci à Louise Renoul pour nos séances d'étude en commun.

Aux membres de mon jury de thèse :

Madame Marie-Catherine Conce-Chemtob

Merci pour toute votre aide dans la réalisation de cette thèse. Merci pour votre relecture et vos corrections. Une révision de l'usage des majuscules en langue française m'était nécessaire. Merci pour nos discussions sur le règlement UE n°536/2014 et pour votre expérience des Comités d'éthique.

Monsieur le professeur Philippe Vérité

Merci pour toutes ces années passées à la faculté de pharmacie, pour ces nombreuses discussions en fin de cours. C'est grâce à ces discussions que j'ai pu comprendre les récepteurs à barrettes de diodes et de nombreux autres sujets.

Madame Valérie Garnier

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury en plus de toutes les autres responsabilités que vous assumez, notamment à la HAS et dans votre activité professionnelle. C'est un honneur de recevoir votre critique.

Table des matières

Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Glossaire des termes utilisés	9
Introduction	10
1. Le contexte scientifique pour plus de transparence.....	11
1.1. Comment savoir qu'un traitement fonctionne ?.....	11
1.1.1. Comment biaiser un essai clinique ?.....	11
1.1.2. Conclusion.....	19
1.2. Comment avoir une vision consolidée de l'ensemble des connaissances sur un sujet ?..	19
1.2.1. Biais par suppression d'essais cliniques aux résultats négatifs.	20
1.3. Degrés de transparence.....	24
1.3.1. L'enregistrement préalable et résumé du protocole	25
1.3.2. Publication des résultats	25
1.3.3. Rapports d'étude clinique = résumé des résultats	25
1.3.4. L'accès à la totalité des données	26
1.4. Exemples de mise en lumière du problème de transparence	26
1.4.1. Lorcaïnide.....	26
1.4.2. Reboxetine.....	27
1.4.3. 12 antidépresseurs	28
1.4.4. Paroxétine chez l'enfant – études sur un usage hors-AMM.....	29
1.4.5. Celecoxib vs autres AINS	30
1.4.6. Gabapentine : publier des critères d'investigation différents de ceux pré-spécifiés au protocole 34	
1.4.7. Oseltamavir	35
1.5. Historique.....	37
1.6. Les critiques académiques du manque de transparence dans les essais cliniques.....	43
1.7. Lien entre monde académique et politique.....	44
2. Le règlement UE n°536/2014 réforme les essais cliniques sur le médicament en Europe.	47
2.1. Origine du règlement UE n°536/2014.....	47
2.1.1. Les eurodéputés reconnaissent d'intérêt public les rapports d'études cliniques	47
2.1.2. Conseil européen des ministres de la santé des Etats-membres aussi en faveur de la transparence.....	47
2.1.3. Vote au Parlement européen.....	48
2.1.4. Transition	48
2.2. Principaux apports.....	48
2.2.1. Simplification des procédures	48
2.2.2. Règles sur la transparence	52
3. La transparence des essais cliniques reste un sujet en maturation.	56

3.1.	Critiques du règlement UE n°536/2014	56
3.1.1.	Critiques en faveur des mesures de transparence	56
3.1.2.	Critiques en défaveur des mesures de transparence	57
3.2.	Développements récents.....	58
3.2.1.	Publication des données individuelles de patients.....	58
3.2.2.	Les travaux des chercheurs.....	58
3.2.3.	Clarification de la Cour de Justice de l'UE sur l'accès aux données.	68
3.2.4.	Le débat continue	73
3.3.	Qui est fautif pour les manques de publication du passé?.....	73
3.4.	Ce que l'industrie gagne avec la transparence	74
	Conclusion.....	77
	Références bibliographiques	79

Liste des tableaux

Tableau 1 Principaux intérêts des méthodes de surveillance des essais cliniques adapté de (Baigent et al., 2008).....	12
Tableau 2 Lorsque plusieurs essais sont réalisés, probabilité pour qu'au moins un essai donne l'illusion d'un effet.....	18
Tableau 3 Prévalence du problème. Adapté de http://compare-trials.org/	63
Tableau 4 Réponse des éditeurs au courrier les informant du problème. Adapté de http://compare-trials.org	63
Tableau 5 % de résultats publiés en fonction des caractéristiques de l'essai clinique extrait de (Goldacre et al., 2018).....	67

Liste des figures

Figure 1 Exemple de détection de données suspectes lors d'une étude multi-centres. La figure montre la distribution de la température corporelle (en °C) pour les centres du pays A et pour tous les autres centres de cet essai clinique randomisé (adapté de (Desmet et al., 2014)). Les données de 10 des 12 centres du pays A diffèrent statistiquement des données pour les autres centres. L'enquête révéla que la différence était due à une mauvaise calibration d'un lot de thermomètres. Ce même profil de distribution aurait été obtenu en cas de fabrication de données. Le principe de comparaison des distributions permet l'identification de données suspectes. 13

Figure 2 Les industriels ne font pas significativement plus de spin. Le losange résumant l'ensemble des études de la méta-analyse est légèrement sur la droite mais touche la barre de non significativité 95% IC. 17

Figure 3 Taux de publication des résultats pour un échantillon aléatoire de 677 essais cliniques terminés enregistrés sur ClinicalTrials.gov entre 2000 et 2007, par caractéristique de l'étude. Adapté de (Ross et al., 2009). On peut en conclure que pour les essais enregistrés, le problème de non publication des résultats touche tous les acteurs (et pas seulement l'industrie), pour tous les stades de développement, toutes les tailles d'essais cliniques et dans tous les pays. 23

Figure 4 Niveaux de transparence. Adapté de (Zarin et Tse, 2008) 24

Figure 5 Kaplan Meier (pourcentage cumulé) de complications d'ulcère au cours de l'étude. Adapté de Lu 2001 (désormais inaccessible) source : (Jüni et al., 2002) Ce graphique est utilisé par Déborah Zarin pour la formation du personnel de la FDA. 33

Figure 6 Procédure d'obtention d'une autorisation d'essai clinique selon le règlement UE n°536/2014. 51

Figure 7 La moitié des essais terminés depuis plus d'un an sur EUCTR n'ont pas de résultats publiés (Goldacre et al., 2018). 66

Figure 8 Proportion d'essais terminés depuis plus d'un an sans résultats dans EUCTR chez les industriels et les universitaires. Les industriels publient sur EUCTR dans 68% des cas contre 11% pour les universitaires (Goldacre et al., 2018). 66

Figure 9 Estimation du cout des essais pivots pour les nouveaux médicaments approuvés par la FDA américaine entre 2015 et 2016 adapté de (Moore et al., 2018). Le cout de la transparence est marginal par rapport au cout de réalisation d'un essai clinique. 75

Glossaire des termes utilisés

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CEBM	Center for Evidence Based Medicine, un centre de recherche de l'université d'Oxford spécialisé les questions de médecine basée sur des données objectives.
CJUE	Cour de Justice de l'Union Européenne
CMS	Etat-membre Concerné
CSR	Rapport d'étude clinique
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Agence du médicament des Etats-Unis d'Amérique
HRA	Health Research Authority, une branche du NHS
IQWiG	Organisme public en charge de l'évaluation médico-économique des médicaments en Allemagne.
NHS	National Health Service, organisme public en charge de l'administration des soins au Royaume-Uni.
NICE	Organisme public en charge de l'évaluation médico-économique des médicaments au Royaume-Uni.
NIH	National Institute of Health, organisme public en charge de la recherche biomédicale aux Etats-Unis d'Amérique.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

D'après l'OMS « *actuellement environ 50% des résultats d'essais cliniques ne sont pas publiés, souvent à cause de résultats négatifs. Ces résultats non publiés laissent une image incomplète et potentiellement trompeuse des risques et bénéfices de vaccins, de médicaments et de dispositifs médicaux, et peut entraîner une utilisation de produits sous optimaux ou même dangereux* » (OMS, 2017). En plus des problèmes de suppression des résultats négatifs, une multitude d'autres biais échappe encore aux contrôles existants. En Europe, la réforme des essais cliniques était l'occasion de s'intéresser au problème. Elle a abouti au règlement UE n°536/2014 qui devait entrer en application après mise en place des outils informatiques, mais dans tous les cas au plus tôt le 28 Mai 2016. A la date de soutenance de cette thèse d'exercice, ces outils informatiques ne sont toujours pas en place. La sortie de l'Union européenne du Royaume-Uni, avec le déménagement de l'EMA va encore repousser sa mise en application. Le règlement UE n°536/2014 entraîne une refonte majeure du droit des essais cliniques interventionnels du médicament dans l'Union européenne. La directive n°2001/20/CE relative aux essais cliniques avait été critiquée comme ayant entraîné un déclin de la compétitivité de l'UE vis-à-vis des promoteurs (Commission européenne, 2012). Les essais cliniques sont une manne d'emploi et d'activité importante pour l'UE. Ils sont aussi une chance pour les patients européens, en participant à ces essais, de bénéficier des traitements en cours de développement. Le règlement avait été introduit en 2012 par la Commission européenne pour restaurer la compétitivité de l'Union comme territoire sur lequel réaliser les essais. Les propositions visaient à harmoniser et simplifier la réglementation pour rendre plus abordables des essais multi-centres, multi pays au sein de l'UE. Les traitements visent de plus en plus souvent des maladies orphelines. Ce type d'essai avec peu de patients, dispersés dans de nombreux pays est amené à se développer. Glennis Willmot, à la tête de la Commission du Parlement européen en charge du projet de règlement y incorporera d'importantes mesures pour la transparence. Mme Willmot est en contact direct avec une équipe de chercheurs spécialistes de la médecine basée sur des données objectives. Ces derniers œuvrent à obtenir les données indispensables à l'évaluation objective de l'effet véritable d'une intervention. Nous développerons le contexte scientifique des questions liées à la transparence (I). Nous verrons comment le règlement UE n°536/2014 s'insère dans ce contexte (II). Nous verrons que le sujet de la transparence divise les industriels ; que certains problèmes subsistent et que la transparence reste un sujet en maturation (III).

1. Le contexte scientifique pour plus de transparence.

1.1. Comment savoir qu'un traitement fonctionne ?

La meilleure façon de connaître l'effet d'une intervention est de la tester objectivement, dans un essai avec contrôle, randomisé, en double aveugle. Pour obtenir une AMM, plusieurs essais cliniques sont réalisés. Des études cliniques post-AMM sont parfois exigées. Lorsque les effets sont faibles, à cause de la variabilité inhérente aux systèmes biologiques, les résultats de plusieurs études peuvent être en contradiction. Plus l'effet du traitement est faible, plus il sera difficile de s'assurer qu'il ne s'agit pas juste d'une coïncidence due au hasard.

De nombreuses distorsions sont possibles. Nous supposerons le lecteur familier avec ces problématiques et ne rappellerons brièvement que quelques-unes pertinentes pour notre propos. Nous verrons dans un premier temps les problèmes dont peut souffrir un seul essai clinique. Ensuite nous aborderons le problème de la synthèse de plusieurs études.

1.1.1. Comment biaiser un essai clinique ?

Les possibilités de distorsion associées à la réalisation de l'essai lui-même sont nombreuses. Nous en décrirons brièvement quelques-unes. Le lecteur qui souhaite approfondir le sujet trouvera satisfaction dans l'ouvrage *Comment tester les traitements* (Chalmers et al., 2011).

1.1.1.1. Corrompre les données à la source

On distingue la fabrication et la falsification. La fabrication de données consiste à inventer des données. La falsification consiste à altérer les équipements, processus ou à omettre des résultats de sorte que la recherche aboutisse à une conclusion incorrecte. Lorsque ces pratiques sont intentionnelles on parle de fraude.

La fabrication consiste donc à forger les valeurs de résultats de patients. Le promoteur ou son agent invente les données. L'accès public aux données des essais cliniques permet de mettre en évidence ce type de fraude. La psychologie humaine est telle que les fraudeurs ont tendance à préférer certaines valeurs après la virgule que d'autres.

Certains fraudeurs ont tenté de pallier ce problème en utilisant des générateurs aléatoires de nombres pour leurs chiffres après la virgule. Mais sur une grande population, la fraude devient détectable car la distribution devient « trop parfaite ».

Des affaires de fabrication et de falsification de données sont régulièrement découvertes. Elles restent toutefois rares (George et Buyse, 2015).

Tableau 1 Principaux intérêts des méthodes de surveillance des essais cliniques adapté de (Baigent et al., 2008)

Méthode de supervision	Pertinence pour le contrôle de :
Comités supervisant l'essai	Design de l'essai Interprétation des résultats de l'essai
Contrôles sur le site d'investigateur	Prévention et détection des erreurs procédurales dans la conduite de l'essai (ex : obtention du consentement éclairé)
Analyse statistique centralisée	Erreurs dans les données quelle qu'en soit la cause (équipement défectueux ; négligence, incompétence, fraude)

1.1.1.1.1. Exemples issus de (George et Buyse, 2015)

Parmi les cas les plus célèbres on notera :

Jon Sudbø : Sudbø publia un article dans *The Lancet* en 2005 (Horton, 2006b). Des responsables de l'hôpital dans lequel ce médecin et chercheur travaillait ont contacté l'éditeur du journal pour l'informer « *que les éléments présentés dans l'article étaient basés sur [...] des données manipulées.* » Les données avaient été fabriquées. La totalité des données des prétendus 908 patients étaient fictives (Horton, 2006a).

Harry W Snyder Jr & Renée Peugeot : le dermatologue Harry Snyder travaillait pour la société Biocryst Pharmaceuticals et la représentait dans un essai clinique au sein d'une Université. Dans cette Université, sa femme Mme Renée Peugeot, une infirmière, était en charge de la coordination et de la conduite de l'étude. Il s'agissait d'une étude pour le traitement d'un cancer de la peau, en double aveugle, contrôlée par placebo pour une crème ; avec chaque patient recevant au hasard sur un coté du corps le traitement expérimental et de l'autre une crème placebo. A la fois Snyder et Peugeot étaient financièrement intéressés, via Biocryst, au succès du traitement. La société Biocryst déclara que l'étude était un succès via une annonce de presse. Quelques années plus tard un nouveau directeur médical arriva et décida de ré-analyser les données. Il découvrit la supercherie et la rendit publique (Birch et Cohen, 2001). La nouvelle analyse concluait qu'il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif. L'enquête interne de Biocryst et celle de la FDA conduisirent à des condamnations pénales contre Snyder et sa femme pour falsification de données, notamment sur la randomisation. Les sanctions étaient de 3 et 2,5 années de prison respectivement, des

sanctions financières en restitution et une inscription à vie sur la liste de la FDA des personnes interdites d'emploi dans l'industrie pharmaceutique.

1.1.1.1.2. Détection

Inspecter la qualité des données et effectuer des tests sur celles-ci permet dans certains cas de détecter la fraude. Quand les données observées sont tellement proches des valeurs théoriquement attendues, qu'elles en deviennent incompatibles avec les écarts dus à la variabilité inhérente qui affecte toute donnée expérimentale ; alors un problème de fabrication des données doit être suspecté. (George et Buyse, 2015)

Dans les études multi-centres, l'analyse des données de chaque centre a permis de mettre en évidence des fabrications survenant dans un seul centre. Des différences significatives dans la distribution des variables (ex : concentration sanguine et substance active...) dans un centre comparé à tous les autres centres entraîne une forte suspicion qui mérite une enquête plus approfondie.

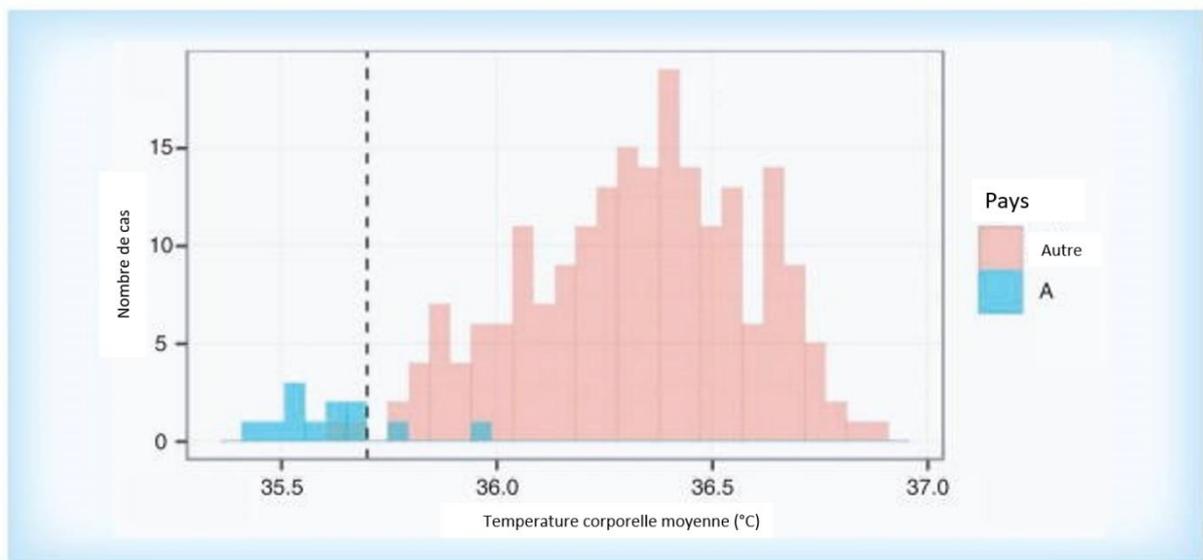


Figure 1 Exemple de détection de données suspectes lors d'une étude multi-centres. La figure montre la distribution de la température corporelle (en °C) pour les centres du pays A et pour tous les autres centres de cet essai clinique randomisé (adapté de (Desmet et al., 2014)). Les données de 10 des 12 centres du pays A diffèrent statistiquement des données pour les autres centres. L'enquête révéla que la différence était due à une mauvaise calibration d'un lot de thermomètres. Ce même profil de distribution aurait été obtenu en cas de fabrication de données. Le principe de comparaison des distributions permet l'identification de données suspectes.

1.1.1.2. Tester un médicament sur des patients idéaux

Pour être éligible à un essai clinique il faut généralement ne pas recevoir plusieurs médicaments. Les traitements sont généralement testés sur des populations jeunes et en

bonne santé, avec un diagnostic clairement établi. C'est cette population qui a le plus de chance de montrer une amélioration suite au traitement. Il en résulte une surestimation de l'efficacité/sous-estimation des effets indésirables par rapport à une utilisation en vie réelle. Les conclusions des études coût/efficacité peuvent en être dramatiquement affectées (Staa et al., 2009). Les différences entre la population de l'essai et la population en vie réelle devraient toujours être prises en compte.

1.1.1.3. Comparer le traitement à quelque chose de connu pour être médiocre

Il s'agit de mettre artificiellement en valeur un nouveau produit. De nombreuses variantes existent (Safer, 2002). Par exemple, comparer un nouveau traitement à un traitement :

- à une trop forte dose et conclure à une diminution des effets indésirables ;
- à une trop faible dose et conclure à une plus grande efficacité.

L'accès au résumé du protocole de l'étude permet généralement de savoir si l'étude souffre de cette faiblesse.

Une revue systématique suggère que les essais dont le sponsor est industriel ont environ 4 fois plus de chance de mettre en valeur le traitement du promoteur (OR 4,05; IC95% 2,98 à 5,51; 18 comparaisons) (Lexchin et al., 2003).

1.1.1.4. Arrêter l'essai trop tôt ou trop tard

Trop tôt : Lorsque les données accumulées au fur et à mesure montrent un effet positif, le promoteur est tenté d'interrompre l'essai avant la date prévue au protocole. Ce fut le cas pour une étude du celecoxib que nous détailleront ci-après (voir 1.4.5).

Trop tard : idem que précédemment. Ici l'essai n'étant pas concluant à la période prédéterminée de fin de l'étude, l'étude est poursuivie jusqu'à ce que les résultats apparaissent favorables. Dès que, par hasard les résultats deviennent favorables l'étude est arrêtée. La connaissance du protocole initial permet de se prémunir contre ce type de problème.

1.1.1.5. Un essai trop petit

Un essai trop petit manque de puissance statistique. Un résultat, dans un sens ou l'autre ne représente rien.

1.1.1.6. Ignorer les abandons

Lorsque les patients présentent des effets indésirables, il est fréquent que les participants à l'essai abandonnent. Ne pas prendre en compte ces abandons entraîne une sous-estimation des effets indésirables.

1.1.1.7. HARKing

La démarche scientifique consiste à émettre une hypothèse, la tester et conclure au regard des résultats. Les résultats servent à mieux comprendre et à émettre de nouvelles hypothèses qui doivent alors être testées. Il ne faut jamais faire croire que l'hypothèse de départ est différente après avoir vu les résultats. Cette pratique répandue est scientifiquement inacceptable. Elle est connue sous l'acronyme anglais de HARKing (Hypothesising After the Results are Known). Dans le domaine médical, les changements de critère d'investigation et les analyses de sous-groupe en sont des exemples.

Changer le critère d'investigation principal après la fin de l'essai

La variabilité inhérente aux systèmes biologiques fait que, sur un grand nombre de critères indépendants, certains seront « positifs » purement par hasard. Ici, le promoteur attend la fin de l'étude, observe un résultat positif sur un critère d'investigation et publie un article en faisant croire que ce critère était le critère d'investigation principal préalablement établi. S'il effectue un enregistrement *a posteriori* de l'essai, le promoteur pourra spécifier un protocole (*a posteriori*) en faisant croire que ce critère, qui rappelons-le était positif par pure chance, était le critère principal préalablement défini.

Analyser des sous-groupes de patients

Si les données suggèrent que le traitement est mauvais ; est-il bénéfique chez certains participants ? Cette approche permet de mettre en évidence des hypothèses pour de futurs essais. Toutefois aucune conclusion directe ne peut être tirée. Il arrive que les chercheurs oublient cette subtilité et publient dans la littérature en présentant les sous-groupes comme s'ils étaient les groupes initiaux. Pour vérifier que la publication ne souffre pas de ce biais, il faut avoir accès au protocole ou à son résumé tels que définis avant le début de l'étude.

1.1.1.8. Essais cliniques d'amorçage, aussi appelés 'Seeding Trials'

Il s'agit d'un moyen détourné pour faire connaître le produit. Des essais sont réalisés avec très peu de patients. Outre de collecter des données, le but est d'habituer le médecin aux produits pour qu'il le connaisse et le recommande à ses collègues. Si réalisé en phase 4, il s'agit uniquement de marketing déguisé. Les essais d'amorçage posent un problème éthique. Ils complexifient la gestion de l'essai ; c'est-à-dire à la fois les coûts pour le promoteur, mais

aussi exposent les participants à un plus fort risque de défaillance de remontées de pharmacovigilance. A chaque centre d'investigation, le promoteur a l'obligation de former l'investigateur et doit supporter des frais de transports et d'organisation. Pour minimiser les coûts il est dans l'intérêt du promoteur de réaliser son essai dans un seul centre d'investigation, ou à défaut, dans le plus faible nombre possible de centres.

1.1.1.9. Quand les résultats sont négatifs, publier dans la littérature en prétendant qu'ils sont positifs.

On appelle « spin » une discordance entre les résultats de l'étude et ses conclusions. Il s'agit d'une sur-extrapolation. Le spin est présent dans toute la littérature biomédicale mais sa prévalence est la plus élevée pour les essais cliniques. Souvent un lecteur de la littérature médicale se contente de lire le résumé de l'article, appelé abstract en anglais, soit par manque de temps, soit parce qu'il n'a pas d'abonnement au journal. Mais lire le résumé ne permet pas de détecter le spin.

Est-ce que le spin est une pratique courante ? Oui. 31 audits ont étudié cette question pour les essais cliniques. Selon l'audit, entre 18% et 100% (médiane 56,5%) des publications ont une conclusion en discordance avec les résultats. En d'autres termes au minimum, 1 publication sur 5 aurait une conclusion qui ne correspond pas aux résultats cités dans l'article.

Il serait tentant de penser que le spin donné aux études est plus fréquent ou important lorsque l'étude est financée par l'industrie. D'après 7 audits (portant sur 1 110 études cliniques) sur l'effet de la source financement sur le spin donné aux résultats, il n'y a pas significativement plus de spin lorsque l'étude est financée par un industriel (OR 1,08 IC 95% [0,87, 1,34] (Chiu et al., 2017)

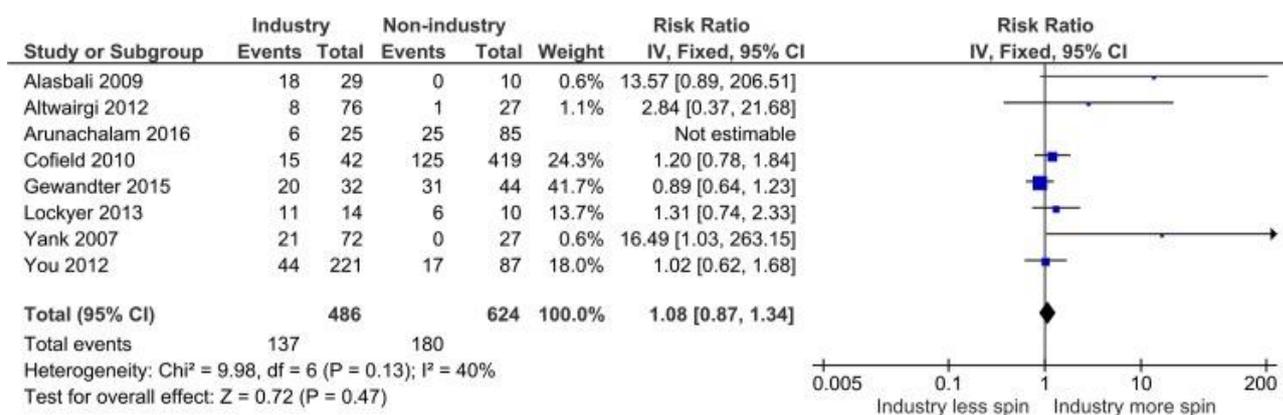


Figure 2 Les industriels ne font pas significativement plus de spin. Le losange résumant l'ensemble des études de la méta-analyse est légèrement sur la droite mais touche la barre de non significativité 95% IC.

Certains auteurs proposent des solutions pour sensibiliser à cette problématique. (Boutron et Ravaud, 2018)

1.1.1.10. Mauvais comparatif

Une technique pour rendre des résultats plus attirants et de comparer un produit à quelque chose que l'on sait être relativement mauvais.

1.1.1.11. P-hacking

Lorsqu'un essai clinique montre un effet, s'agit-il d'un effet véritable ou s'agit-il juste d'une illusion d'effet due au hasard ? On considère qu'il y a un effet « statistiquement significatif », s'il y a moins d'une chance sur 20 qu'il soit dû au hasard. 1 chance sur 20 correspond à 5% ; on parle de valeur $p \leq 0,05$.

Imaginons qu'un essai clinique est publié dans la littérature pour un nouveau médicament anticancéreux avec une valeur $p = 5\%$. Quelle est la validité de ce résultat ? Quelle est la validité si 10 études ont été réalisées mais une seule est connue du public et des autorités ? Dans ce cas il y a 40% de chances pour que l'effet soit uniquement une illusion (Tableau 2).

La valeur p est adaptée lorsqu'une seule expérience est réalisée. L'interprétation à donner à la valeur p doit prendre en compte le nombre de tests. Le p-hacking consiste à donner l'illusion d'un effet en réalisant de multiples expériences sans en dévoiler l'existence.

Les corrections à apporter à la valeur p lorsqu'il y a plus qu'une seule expérience sont un sujet de controverse scientifique (Bender et Lange, 2001). Il n'existe pas de méthode satisfaisante pour prendre en compte la réalisation de tests multiples.

Tableau 2 Lorsque plusieurs essais sont réalisés, probabilité pour qu'au moins un essai donne l'illusion d'un effet.

Nombre d'essais	Probabilité d'avoir au moins un essai qui donne l'illusion d'un effet	Chances que tous les essais montrent une absence d'effet
1	5%	95%
2	10%	90%
3	14%	86%
4	19%	81%
5	23%	77%
6	26%	74%
7	30%	70%
8	34%	66%
9	37%	63%
10	40%	60%
11	43%	57%
12	46%	54%
13	49%	51%
14	51%	49%
15	54%	46%
16	56%	44%
17	58%	42%
18	60%	40%
19	62%	38%
20	64%	36%
30	79%	21%
40	87%	13%
50	92%	8%
60	95%	5%
70	97%	3%
80	98%	2%
90	99%	1%

1.1.1.12. La question qui a un véritable intérêt clinique n'est pas directement adressée dans 1 cas sur 3

Lorsqu'un traitement existe pour une pathologie, il est souhaitable de savoir si un nouveau traitement est meilleur que les traitements actuellement en vigueur. C'est-à-dire quel est le meilleur traitement pour un patient. Malheureusement 30% des nouveaux médicaments approuvés par la FDA entre 2000 et 2010 n'ont démontré leur efficacité que contre un placebo (Goldberg et al., 2011). Seulement 70% sont comparés contre le traitement standard en vigueur (95% IC, 62%-77%).

1.1.2. Conclusion

Les biais susceptibles d'affecter un essai clinique sont nombreux. L'accès au protocole complet, tel qu'établi préalablement avant le commencement de l'étude et l'accès au rapport complet de l'étude clinique, permettent de mettre en évidence la quasi-totalité des biais affectant un essai clinique pris individuellement.

A supposer que chaque étude clinique ait été réalisée sans biais individuel, lorsqu'il existe plusieurs études, il est possible qu'elles soient en contradiction les unes avec les autres. Avec la multiplication des recherches cliniques il devient rapidement difficile d'en faire la synthèse.

1.2. Comment avoir une vision consolidée de l'ensemble des connaissances sur un sujet ?

Les revues systématiques et méta-analyses fournissent, à un moment donné, une synthèse de l'ensemble des études cliniques disponibles sur un sujet.

Il était devenu difficile d'avoir une vision claire de l'état des connaissances. Les recherches cliniques étaient compilées en revues de la littérature, qui à leur tour étaient résumées dans les ouvrages universitaires de référence. Les revues étaient faites au gré des articles que l'auteur rencontrait et appréciait, ce qui posait le problème d'un manque d'exhaustivité et surtout d'un biais en fonction des convictions de l'auteur. En 1977, le pionnier de l'étude clinique randomisée, Thomas C Chalmers, introduit le concept de **revue systématique** ; une méthode permettant de synthétiser les résultats d'études séparées mais similaires pour fournir des estimations plus robustes du sens et la taille des effets d'un traitement (Rennie et Chalmers, 2009), (Dickersin et Chalmers, 2015). Par rapport à une revue « classique », une revue systématique résout les problèmes d'exhaustivité et de biais liés aux préjugés de l'auteur de la revue.

Chalmers proposa la structuration des données de recherche et l'utilisation d'une synthèse quantitative des données d'études distinctes, synthèse que l'on appelle une « **méta-analyse** ». Le résultat de la méta-analyse est alors représenté sur un diagramme appelé blobogramme ou forestplot (exemple Figure 2).

En l'absence de revue systématique avec méta-analyse, les recommandations de traitement issues des revues de la littérature et retranscrites dans les livres universitaires risquent d'être en désaccord avec la synthèse des résultats disponibles (Antman et al., 1992).

1.2.1. Biais par suppression d'essais cliniques aux résultats négatifs.

Les essais cliniques dont les résultats sont négatifs tendent à ne jamais être publiés. 1986 marque l'un des premiers appels à la création d'un registre généralisé d'essais cliniques pour permettre de déterminer l'ampleur de la non-publication. Il était devenu apparent que la littérature publiée sur les essais cliniques était biaisée en faveur d'essais aux résultats positifs ou prometteurs (Simes, 1986). Le seul registre d'essais cliniques qui existait alors concernait les essais d'anti-cancéreux. Ce registre contenait les caractéristiques de l'essai mais aussi ses résultats. Simes R.J l'utilisait pour évaluer, pour chaque traitement considéré, la survie gagnée grâce au traitement. Il constata que la littérature surestimait les bénéfices du traitement. Pire, la littérature mentionnait un bénéfice pour un traitement sans bénéfice.

La sous-représentation des résultats négatifs dans la littérature a été continuellement confirmée. Elle est devenue un fait bien établi.

A quoi est imputable cette « disparition » des essais négatifs ? Les causes sont nombreuses. Ce problème ne se limite pas aux médicaments. Il est général à tous les domaines scientifiques et non scientifiques. Les chercheurs académiques pensent que les journaux refuseront leur publication. Ils ne prennent pas la peine de soumettre leurs résultats pour publication. Quant aux industriels, qui pourrait leur reprocher de ne pas investir du temps et des ressources dans la publication de résultats négatifs ? Dans un monde concurrentiel, aucun industriel n'a intérêt à faire savoir à ses concurrents les résultats de sa recherche. Même si le surcoût de la transparence est négligeable, commercialement, rien n'incite un promoteur à publier ses résultats négatifs et à partager ses données.

La résultante est que le système de recherche clinique a longtemps abouti à la suppression de données négatives. Cette suppression entraîne une surestimation des bénéfices et une sous-estimation des effets indésirables.

Il me semble que les effets indésirables finiront par être mis en évidence par des « données de vie réelle » issues de la pharmacovigilance. En revanche, la surestimation des effets positifs devrait tendre à persister jusqu'à ce que des études épidémiologiques ne suggèrent que le traitement fonctionne moins bien que prévu. C'est difficile à prouver. La sous-performance du traitement pourrait être due à d'autres facteurs.

1.2.1.1. Pourquoi la non publication porte t'elle préjudice ?

L'absence de publication de résultats négatifs ou non concluants entraîne une distorsion de la vision consolidée du véritable effet d'une intervention. Au fil du temps, les études s'accumulent sur un traitement. Les chercheurs procèdent alors à une méta-analyse selon un processus de revue systématique. C'est-à-dire qu'ils passent en revue l'ensemble des recherches effectuées sur un sujet, reprennent les données et refont l'analyse pour synthétiser les connaissances.

La non-publication biaise la vision consolidée du véritable effet d'une intervention.

La non-publication des résultats de recherches cliniques prend une dimension éthique supplémentaire. Les participants aux essais cliniques le font en partie pour contribuer à l'amélioration des connaissances.... Mais les résultats ne sont pas publiés dans 1 cas sur 2.

1.2.1.2. Faut-il publier des résultats non statistiquement significatifs ?

Les essais cliniques dont les résultats ne permettent pas de conclure valent t'ils le coup d'être publiés ? Oui ils doivent l'être. Si les données de cette seule étude, du fait de la variabilité observée dans l'échantillon, ne permettent pas de conclure que ce qui est observé ne soit pas dû au hasard, ces données peuvent néanmoins être utilisées par la suite en les groupant à celles d'autres études dans une méta-analyse. En agrandissant l'échantillon, ces données permettront d'obtenir une vision plus juste de la véritable efficacité du traitement (Hedin et al., 2016).

1.2.1.3. Comment détecter les biais de publication ?

Pour pouvoir prouver que des résultats n'ont pas été publiés encore faut-il avoir connaissance de l'existence de l'essai. La question n'est pas triviale. Les premiers chercheurs (Simes, 1986) avaient évité le problème en utilisant des bases de données américaines sur le cancer, et, pour les essais enregistrés sur cette base, avaient quantifié lesquels avaient publié leurs résultats. Il est probable que des essais aient été réalisés mais jamais enregistrés sur la base donnée. Par exemple, les essais réalisés à l'étranger et ceux pour lesquels personne ne s'est jamais donné la peine d'enregistrer.

Dans les pays occidentaux, pour pouvoir faire un essai il faut obtenir l'autorisation préalable d'un comité d'éthique. A défaut d'avoir un registre répertoriant la totalité des essais réalisés ; certains chercheurs ont d'obtenu la liste des essais cliniques autorisés par un comité d'éthique sur une période donnée. Ils ont noté les dates prévues de fin d'étude et ; pour les

études terminées, recherché si des résultats avaient été publiés. Je m'étonne d'ailleurs qu'aucun chercheur n'ait obtenu cette même liste des essais autorisés, auprès de l'ANSM.

La réalisation ce que l'on appelle un « funnel plot » ou diagramme en tunnel a été proposée pour détecter les biais de publication (Egger et Smith, 1995),(Egger et al., 1997). Les diagrammes en tunnel nous permettent-ils d'identifier les biais de publication ? Malheureusement non. Sauf pour les très grandes méta-analyses, un « funnel plot » est incapable de prouver la présence ou l'absence de biais de publication (Ioannidis et Trikalinos, 2007). « *Dans la plupart des revues systématiques, une inspection visuelle d'un funnel plot peut donner une impression trompeuse de présence ou d'absence de biais de publication* » (Simmonds, 2015). La méthode étant inefficace, elle ne sera pas plus discutée ici.

Le seul moyen de pouvoir ultérieurement contrôler la présence ou l'absence d'une possibilité de biais de publication serait d'imposer partout dans le monde, pour tous les essais, un enregistrement de l'existence de l'essai dans une base de données structurée accessible au public. Pour se prémunir contre la possibilité de fraude par altération en cours d'étude du protocole, cet enregistrement devrait obligatoirement être préalable au commencement de l'étude.

1.2.1.1. A quel point la littérature est-elle biaisée ?

Il est impossible de quantifier l'échelle des biais de publication. Il est difficile de relier une publication de résultat à l'étude clinique dont elle émane. Le processus est manuel et prendrait une éternité à un doctorant. Pour avoir une estimation, les chercheurs se sont focalisés sur un sous-groupe d'études dans l'espoir que les conclusions soient généralisables. Ces études sur une petite fraction des essais cliniques dressent toutes le même constat. Environ la moitié des résultats d'essais cliniques n'ont pas été rendus publics. Un essai positif a deux fois plus de chance d'être publié qu'un résultat négatif. La littérature ne représente que la moitié de tous les essais. Cette moitié est biaisée en faveur des résultats positifs.

Ce chiffre de 50% est basé sur la synthèse de toutes les recherches sur l'étendue du problème. En 2010, Song et al ont fait une grande étude sur les biais de publication. Ils ont regardé des centaines d'études sur la publication de résultats d'essais cliniques. Globalement, la moitié de tous les essais dans les études n'avaient pas publié leurs résultats. Les essais positifs

avaient deux fois plus de chance d'être publiés que ceux avec des résultats négatifs (Song et al., 2010).

En France, une étude auprès des comités d'éthiques locaux, sur tous les protocoles approuvés en 1994 révèle que à 8 ans après la fin de l'étude, 62% des essais terminés n'avaient pas rendu public leurs résultats (Decullier et al., 2005).

Une analyse du plus grand registre d'essais cliniques « ClinicalTrials.gov » en 2009 montre que 46% des essais enregistrés n'avaient pas publiés leurs résultats (Ross et al., 2009).

Une étude de 2014 regroupant tous les essais cliniques de traitements antalgiques répertoriés sur les 15 registres officiels de l'OMS a montré que la moitié n'étaient pas publiés (Munch et al., 2014). Un article dans *The Lancet* résume la situation (Chan et al., 2014). Cet article présente les taux de publication selon la nature du promoteur (industriel vs universitaire & ONG), selon le pays, ou encore la taille de l'essai (Figure 3).

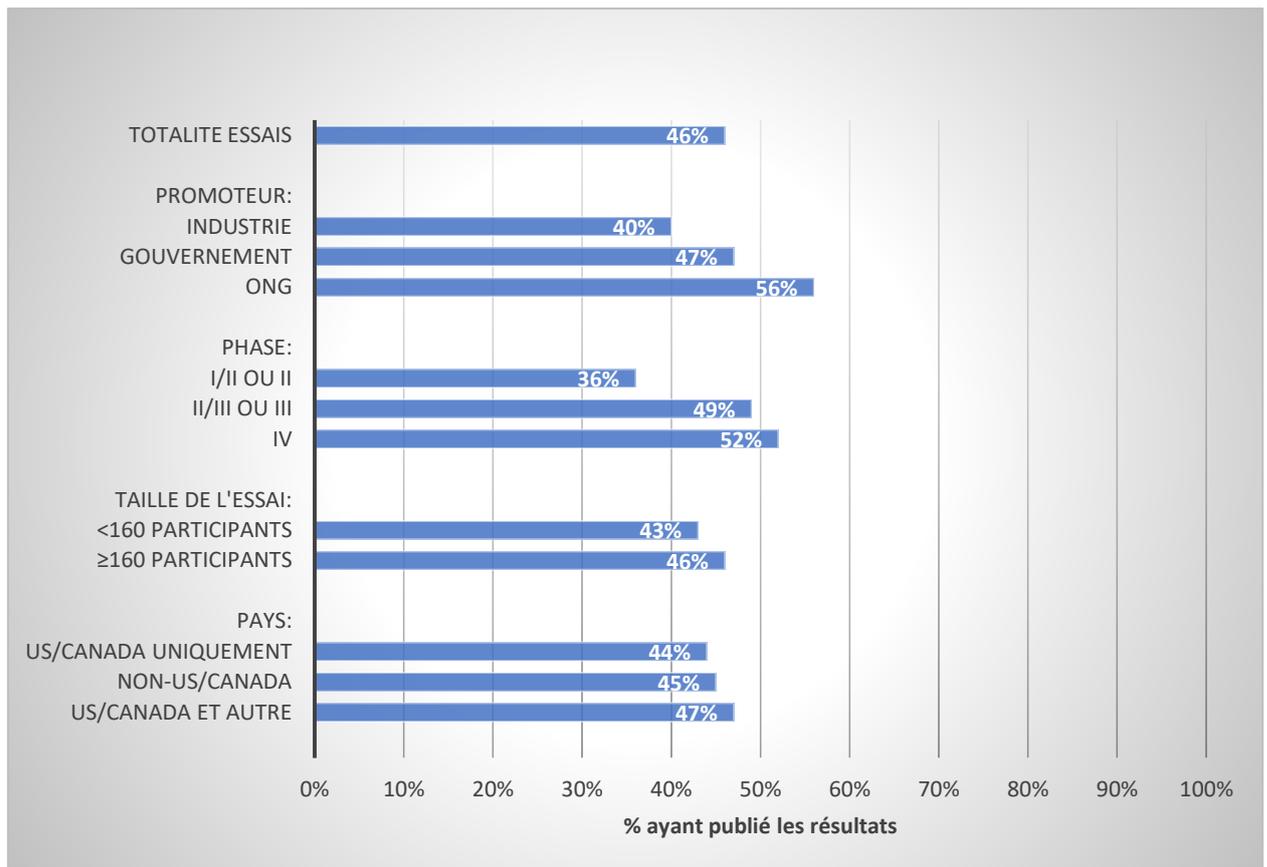


Figure 3 Taux de publication des résultats pour un échantillon aléatoire de 677 essais cliniques terminés enregistrés sur ClinicalTrials.gov entre 2000 et 2007, par caractéristique de l'étude. Adapté de (Ross et al., 2009). On peut en conclure que pour les essais enregistrés, le problème de non publication des résultats touche tous les acteurs (et pas seulement l'industrie), pour tous les stades de développement, toutes les tailles d'essais cliniques et dans tous les pays.

Des articles récents ont trouvé des taux de publication plus élevés. Ces études ont analysé un nombre plus petit d'essais, généralement des essais récents, terminés sur les deux dernières années, sur les médicaments les plus récents, sur de courtes périodes. Avec toutes les campagnes, les nouvelles réglementations et les codes de conduite, on peut s'attendre à une amélioration. Toutefois, toutes les preuves doivent être intégrées avant de pouvoir conclure à l'amélioration de la transparence d'une façon générale. Les essais les plus récents ne représentent qu'une petite fraction des preuves qui sont nécessaires à la prise journalière de décisions pour les patients d'aujourd'hui. Les médecins ne pratiquent pas la médecine en utilisant des traitements et des essais postérieurs à 2016. Tous les résultats, sur tous les essais des 30 dernières années sont requis. Ce sont ces essais qui correspondent aux traitements que les patients utilisent aujourd'hui. Parce que presque la moitié des essais ne sont pas publiés depuis très longtemps, il faudra publier un grand nombre de ces essais pour que la proportion des essais publiés change significativement.

1.3. Degrés de transparence

Un essai clinique est un projet long, qui se planifie et suit une démarche structurée. Lorsque l'on parle de transparence, il y a une multitude de degrés.

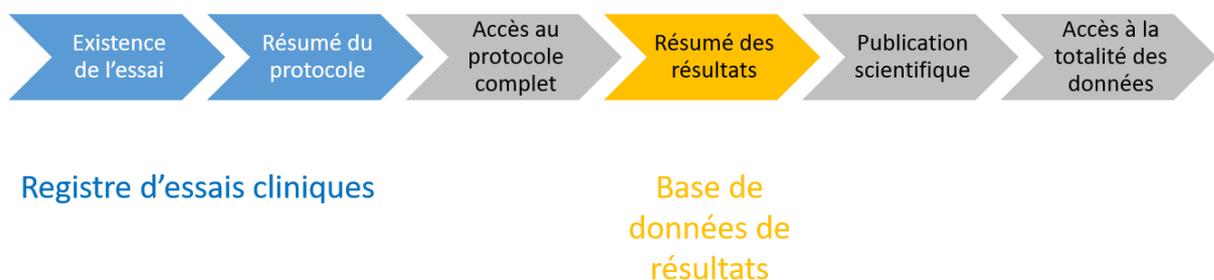


Figure 4 Niveaux de transparence. Adapté de (Zarin et Tse, 2008)

Le plus élémentaire degré de transparence est de pouvoir savoir qu'un essai clinique existe. Le protocole d'un essai clinique décrit en détail la façon dont il sera réalisé. Communiquer sur les principaux éléments du protocole avant la réalisation d'un essai permet de vérifier à la fin de l'essai que les méthodes initialement prévues ont été respectées. Les registres d'essais cliniques actuellement en vigueur permettent de renseigner l'existence de l'essai et de résumer le protocole. Les bases de données de résultats permettent le dépôt d'un résumé des résultats. La base EudraCT permet aussi aux industriels de mettre à disposition le rapport d'étude clinique complet (eudract.ema.europa.eu).

1.3.1. L'enregistrement préalable et résumé du protocole

L'enregistrement permet de savoir l'existence d'un essai clinique via son entrée dans un registre public. L'enregistrement inclut des informations élémentaires telles que l'objet de l'essai et la population qui sera recrutée. L'enregistrement n'implique pas que les résultats seront publiés. Si un essai est enregistré, alors il sera possible de vérifier si les résultats de la recherche ont été publiés. Si l'essai n'est pas enregistré, cette vérification est, en pratique, impossible.

1.3.2. Publication des résultats

Traditionnellement, les résultats d'essais sont publiés dans un journal médical. Il est difficile de retrouver à l'aide du registre, l'essai en question auquel les résultats se rapportent. Inscrire un identifiant unique de l'essai clinique dans l'article de journal est une pratique encore insuffisamment développée. Publier les résultats directement sur le registre résout ce problème. L'avantage est que l'information y est structurée, et l'essai auquel les résultats se rapportent facilement identifiable. A ce jour, la publication dans la littérature reste le principal mode de diffusion des résultats. Il arrive que les résultats d'une étude soient présentés à des conférences mais jamais publiés, privant ainsi la possibilité d'une analyse critique de la robustesse des méthodes utilisées pour obtenir ces résultats.

1.3.3. Rapports d'étude clinique = résumé des résultats

Le Rapport d'Etude Clinique contient globalement les mêmes informations qu'un article de littérature. Il comporte des sections standardisées, une introduction une description des méthodes ; des résultats et des conclusions. Le Rapport d'Etude Clinique contient une information plus détaillée. Par exemple, il inclut le protocole de l'étude, une analyse du plan de l'étude, de nombreux tableaux, listes et chiffres. De quelques centaines à quelques milliers de pages, il est aussi beaucoup plus volumineux. Il contient de façon exhaustive la planification, la réalisation et les résultats de l'étude.

En dépit de l'apparition de lois permettant la libre divulgation de documents à caractère administratif, le rapport d'essai clinique a longtemps été considéré comme en dehors du champ de ces lois, au motif du secret d'affaire. Suite à l'intervention du médiateur de l'UE (Médiateur de l'UE, 2010), la position a changé. En 2010, l'EMA accepta que tous les rapports d'essai cliniques soient rendus publics par défaut. Comme nous allons le voir cette position a été contestée devant la cour de justice de l'UE (CJUE).

1.3.4. L'accès à la totalité des données

L'accès à la totalité des données est aussi appelé accès aux données individuelles des patients. Ce sont les données brutes collectées lors de l'essai. Elles contiennent les détails de toutes les informations de chaque participant. Avec ces données, il est possible de vérifier les analyses et conclusions de l'essai. L'accès à ces données permet des méta-analyses en regroupant les données brutes de plusieurs essais cliniques. Les résultats sont plus fiables. Elles permettent de découvrir des sous populations chez qui le traitement serait particulièrement efficace. Ce niveau de transparence est le plus controversé, parce qu'avec ce niveau de détail, il est plus difficile d'empêcher une possible re-identification des participants. Pour ces raisons les données individuelles ne sont pas rendues publiques mais sont partagées via un accès contrôlé donné à un individu spécifié. On se rapproche ici du fonctionnement avec les autres données de santé électroniques utilisées par les épidémiologistes.

1.4. Exemples de mise en lumière du problème de transparence

Voici quelques exemples célèbres discutés notamment dans (Zarin et Tse, 2008), (Chalmers et al., 2011) et (Goldacre, 2012).

1.4.1. Lorcaïnide

L'infarctus du myocarde a une prévalence élevée dans le monde occidental. Le patient qui survit à l'infarctus développe souvent des arythmies. Les arythmies sont souvent une cause de décès (Hampton, 2015). L'hypothèse qu'améliorer l'arythmie améliorerait la survie des patients post infarctus semblait évidente.

Le lorcaïnide, un anti-arythmique de classe 1C, avait montré son efficacité sur des modèles animaux d'arythmies induites ; et aussi chez l'humain dans la prévention des extrasystoles ventriculaires. En 1980, Cowley et al, du service de médecine cardiovasculaire de l'Université de Nottingham réalisèrent une étude clinique du lorcaïnide pour un promoteur. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle portant sur 49 patients pour le traitement des arythmies dans les phases aiguës et de récupération d'infarctus du myocarde. Le but était de voir l'effet sur les arythmies. L'étude n'avait pas été conçue avec un nombre suffisant de patients pour pouvoir conclure sur les taux de survie. Dans le groupe placebo 1 personne décéda. Dans le groupe traité, 9 est décédèrent. Une des règles d'analyse de résultats d'essai clinique est qu'une observation sur un critère non préalablement spécifié comme critère d'investigation ne peut être qu'une hypothèse pour d'autres études, mais ne

peut pas servir à conclure. La fréquence plus élevée des décès dans le groupe traité a été attribuée au jeu du hasard. La publication des résultats a été refusée par trois journaux. Le développement a été arrêté pour des raisons commerciales et l'étude de 1980 ne fut pas publiée. (Hampton, 2015)

Par la suite, d'autres sociétés ont développé, obtenu une AMM, et commercialisé d'autres anti arythmiques de la même classe, dans l'indication traitement des arythmies post infarctus. Ces AMM avaient été accordées sur la base d'essais pivots utilisant des résultats intermédiaires (« surrogate outcome ») en tant que critère d'investigation. Ils se basaient sur l'amélioration de l'arythmie et non pas sur les décès.

Deux études de grande ampleur, appelées CAST 1989 et CAST-II 1992 (Cardiac Arrhythmia Suppression trials) ont étudié l'effet du traitement sur la survie. CAST et CAST-II ont montré que l'encainide ou le flecainide, tous les deux des antiarythmiques de classe 1C, diminuaient les arythmies mais augmentaient la mortalité. Au regard des statistiques issues de CAST et CAST-II, il est estimé que pendant leur période de commercialisation ces médicaments ont entraîné la mort de plusieurs centaines de milliers de personnes. Les études CAST étaient-elles généralisables à d'autres anti-arythmiques de classe 1C ?

En 1993, Cowley et al , après quelques nouvelles tentatives infructueuses de publication dans des journaux à fort impact factor (Hampton, 2015), ont finalement publié leur étude réalisée en 1980 (Cowley et al., 1993). Lorcainide est structuralement différent de l'encainide ou du flecainide, mais a des propriétés électro-physiologiques similaires. Cowley déclara : *« les résultats décrits ici [dans l'étude de 1980] auraient pu être utilisés avant de commencer le recrutement [de patients] pour l'étude CAST, et auraient pu fournir un avertissement précoce des dangers à venir. »*

Cet incident a marqué les esprits quant au problème posé par la non-publication de résultats négatifs. En 1993, l'éditeur de l'International Journal of Cardiology, sous l'article de Cowley et al suggéra la mise en place d'une **communication obligatoire auprès des comités d'éthique des résultats positifs et négatifs.**

1.4.2. Reboxetine

Les chercheurs de l'IQWiG, l'institut allemand pour la qualité et l'efficacité en soins de santé (German Institute for Quality and Efficiency in Health Care) ont passé en revue les études sur la reboxetine versus placebo ou inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine («ISRS »). Les données des bases bibliographiques (Medline, Embase, PscycINFO, BIOSIS

et Cochrane), les registres d'essais cliniques et les résultats des bases de données d'essais cliniques, les sites internet des autorités réglementaires jusqu'en février 2009 ont toutes été prises en compte. Le fabricant de la reboxetine a fourni des données non publiées.

Ont été retenues les études cliniques en double aveugle, randomisées, avec contrôle pour le traitement aigu (6 semaines ou plus) par la reboxetine versus placebo ou ISRS.

Pour chacune de ces études ont été pris en compte les taux de rémission et les taux de réponse ; la proportion de patients avec des événements indésirables et des sorties d'étude en raison d'effets indésirables.

7 essais avaient été réalisés comparant la reboxetine à un placebo : 1 essai était positif et a été publié, 6 essais étaient négatifs et n'ont pas été publiés.

3 essais ont été publiés en comparant la reboxetine aux autres antidépresseurs. Ces 3 études montraient que la reboxetine était aussi efficace que les autres antidépresseurs. Mais des données impliquant une population de patients trois fois plus grande avaient été collectées, elles montraient que la reboxetine était moins efficace, mais ces essais n'ont jamais été publiés.

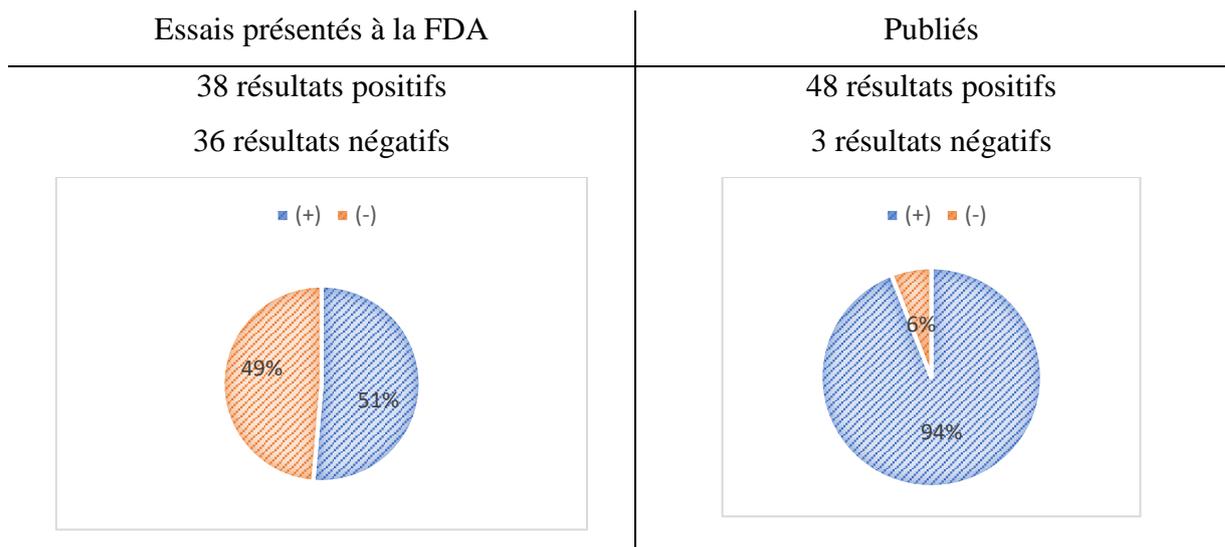
L'IQWIG conclut : « *la réboxetine est, globalement, un antidépresseur inefficace et potentiellement dangereux. Les données publiées souffrent d'un biais de publication, et soulignent la nécessité d'une publication obligatoire des données d'essais* » (Eyding et al., 2010).

Le problème observé pour la reboxetine n'est pas un cas isolé.

1.4.3. 12 antidépresseurs

En 2008, le *New England Journal of Medicine* publiait les travaux d'un ancien inspecteur de la FDA ayant rejoint le monde universitaire. Ce dernier s'est penché sur le problème des biais de publication sur 12 antidépresseurs (Turner et al., 2008). Connaissant le fonctionnement interne de la FDA, Turner réussit à obtenir l'ensemble des essais cliniques pivots présentés pour obtenir les AMM de ces antidépresseurs, sur une période de 15 ans. Ensemble, ces essais cliniques comptaient 12 564 patients.

Il ne s'agissait pas de tous les essais cliniques jamais réalisés sur le sujet, car il était impossible de savoir l'existence d'un essai qui n'aurait jamais été présenté à la FDA.



La vision du rapport bénéfice risque présentée à la FDA qui évalua le dossier de demande d'AMM était donc substantiellement différente de ce qui était visible pour un médecin.

Dans cette étude, la raison de l'absence de publication des études négatives n'a pas pu être déterminée. Impossible de savoir si les résultats négatifs n'ont jamais été publiés parce qu'ils n'ont jamais été soumis pour publication ou si ce sont les éditeurs de journaux ou les relecteurs qui en ont refusé la publication.

1.4.4. Paroxetine chez l'enfant – études sur un usage hors-AMM

En 2004, le procureur général de l'Etat de New York a attaqué GSK, le fabricant de paroxetine pour fraude au motif que GSK n'avait pas fourni aux consommateurs et leurs médecins les informations nécessaires pour réaliser un choix éclairé sur leur traitement. Le procureur demandant la restitution de tous les profits réalisés par la fraude.

Pour le seul premier trimestre 2004, les ventes de paroxetine étaient de 533 millions de dollars. Aux seuls Etats-Unis, en 2002, prêt de 2,1 million de prescriptions étaient faites à des enfants (Lancet, 2004).

La paroxetine était approuvée pour de multiples problèmes psychiatriques chez l'adulte mais n'étaient pas approuvée pour usage chez des patients de moins de 18 ans, ni en Europe, ni en Amérique du Nord. Les médecins peuvent prescrire pour des indications hors-AMM s'ils estiment que c'est dans l'intérêt du patient. Aux Etats-Unis la prescription hors-AMM n'est pas sous l'égide de la FDA mais relève de la responsabilité de chaque Etat. C'est la raison pour laquelle l'Etat de New York intervenait.

Le fabricant avait testé la paroxétine chez l'enfant dans 5 études dont une seule avait été publiée. Les résultats mitigés de l'unique étude publiée étaient présentés d'une façon favorable. Les résultats des études non publiées montraient un risque accru de suicide.

En 2012, le GSK plaida coupable et accepta de payer 3 milliards de dollars en règlement des charges pénales et civiles au titre de l'affaire de la paroxétine et de deux autres affaires.

1.4.5. Celecoxib vs autres AINS

Quand les résultats sont négatifs, prétendre qu'ils sont positifs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) conventionnels sont associés avec de nombreux effets indésirables, notamment des effets gastro intestinaux via l'inhibition de la cyclooxygénase de type 1 (COX 1).

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) tels le celecoxib et rofecoxibs (les -coxibs) ont été développés sur le postulat qu'ils induiraient moins d'effets indésirables ; notamment moins d'ulcères gastriques, que l'on pensait liés à l'inhibition de l'enzyme COX-1.

Pour déterminer si Celecoxib offrait une diminution des effets indésirables du tractus gastro intestinal supérieur par rapport aux AINS conventionnels, une étude en double aveugle, randomisée, avec contrôle a été réalisée de septembre 1998 à mars 2000 (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS))

386 centres d'investigation clinique y ont participé, tous étaient basés aux Etats-Unis et au Canada. L'étude CLASS regroupait 8 059 patients souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde.

L'intervention consistait en l'administration soit de celecoxib à 400 mg (c'est à dire **2 à 4 fois la dose maximale pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrose respectivement** ; n = 3987) ; de l'ibuprofène 800 mg 3 fois par jour (n = 1985) ; ou du diclofénac 75 mg deux fois par jour (n = 1996). L'usage d'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire était permis à une dose ≤ 325 mg/j). On notera que l'ibuprofène et le diclofénac ont été administrés à des doses correspondant à leurs doses maximales respectives en vigueur en France de 2 400mg par 24h (ibuprofène) et 150mg par 24h (diclofénac).

L'article dans JAMA publié en septembre 2000 (Silverstein et al., 2000) décrivait comme critères d'investigation principaux : « *l'incidence de symptômes préalablement définis*

d'ulcères ou de complications d'ulcères (saignement, perforation, et obstruction) et autres effets indésirables durant une période de 6 mois de traitement »

Résultats : « *Pour tous les patients, l'incidence annualisée pour les complications du tractus digestif supérieur seul ou combiné à des symptômes d'ulcère pour celecoxib vs les autres AINS était de 0,76% contre 1,45% (p=0,09) et 2,08% vs 3,54% (p=0,02), respectivement.* »

Si l'on considère la définition large d'effet indésirable (celle qui inclut les symptômes d'ulcère) la réduction absolue du risque est de 3,54% - 2,08% = 1,46 %. Pour 100 personnes traitées par celecoxib 1,46 auront évité « l'effet indésirable » cette année-là. Le nombre de patients nécessaires formellement appelé « Nombre de sujets à traiter (NST) » pour qu'un puisse en bénéficier est donc de $1/0,0146$ soit environ 69 patients.

Si on n'inclut dans la définition d'effet indésirable uniquement les complications du tractus digestif supérieur, la valeur p = 0,09 ne franchi pas le seuil de p = 0,05 qui est typiquement et arbitrairement considéré comme statistiquement significatif.

L'étude conclut : « *Dans cette étude, celecoxib, à des dosages supérieurs à ceux indiqués cliniquement, a été associé à une plus faible incidence combinée de symptômes d'ulcère et complications d'ulcères, mais aussi d'autres symptômes cliniquement importants, comparé aux AINS utilisés à des doses standard. [...]* ».

L'étude clinique avait été financée par Pharmacia, le fabricant du celecoxib. On notera, qu'aucune référence n'était faite à un numéro d'étude clinique. Cela rend difficile de remonter aux données de l'étude et au protocole. L'ensemble de la communauté médicale a accepté et accueilli les résultats de l'étude CLASS tels que publiés dans JAMA en Septembre 2000.

En Décembre 2000 JAMA publie la lettre à l'éditeur envoyée par un autre groupe de chercheurs (Lichtenstein et Wolfe, 2000). Ce groupe s'interroge sur le fait que le taux d'effets indésirables gastriques de l'association celecoxib + aspirine est équivalent à celui de l'association ibuprofène ou diclofénac + aspirine. Il aurait été attendu que celecoxib + aspirine ait moins d'effets indésirables que ibuprofène/diclofénac + aspirine.

En novembre 2001, JAMA publie une lettre de la pharmacienne Jennifer Berg et du Médecin Marc Mora (Hrachovec et Mora, 2001). «*Les auteurs de l'étude CLASS ont rapporté que celecoxib cause moins de de symptômes et de complications d'ulcères que diclofénac ou ibuprofène à 6 mois de suivi. Nous sommes inquiets que des informations publiées*

ultérieurement, qui sont disponibles sur le site de la FDA, semblent contredire ces conclusions. Tel que décrit sur le site de la FDA, les données publiées diffèrent de celles du protocole original pour les critères d'investigation principaux, l'analyse statistique, la durée de l'essai et les conclusions. En particulier, les données non publiées montrent qu'à la semaine 65, celecoxib était associé à un nombre similaire de complications d'ulcère que diclofenac et ibuprofène. »

Les deux chercheurs indiquent que : « **les données complètes de l'étude CLASS, tels que publiés sur le site internet de la FDA contredisent les conclusions de l'article. La FDA a trouvé qu'en ce qui concerne la sécurité pour le tractus digestif supérieur, et la sécurité en général, il n'y a pas d'avantage significatif pour le celecoxib. Cependant, les données publiées sur l'étude CLASS concluent l'inverse** (Silverstein et al., 2000). C'est parce que l'article publié représente un rapport sélectif de l'analyse combinée seulement des 6 premiers mois de deux protocoles distincts de plus longue durée : le premier un essai de 12 mois comparant celecoxib et diclofenac et le second un essai de 16 mois comparant celecoxib à ibuprofène. »

Malheureusement le lien vers les données de l'étude sur le site de la FDA ne fonctionne plus. Je ne suis pas parvenu à retrouver ces données sur le site de la FDA. Toutefois l'absence de commentaire en contradiction à la lettre de novembre 2001, et sa citation par Deborah Zarin, directrice de ClinicalTrials.gov laisse croire à la véracité de la situation.

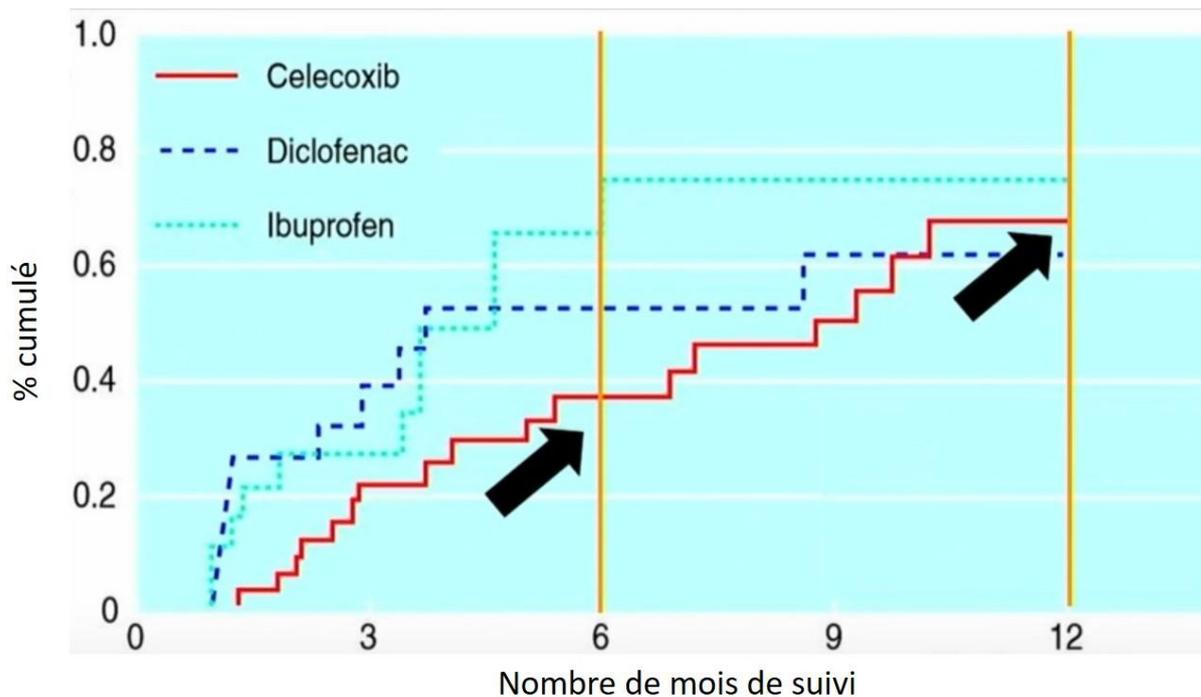


Figure 5 Kaplan Meier (pourcentage cumulé) de complications d'ulcère au cours de l'étude. Adapté de Lu 2001 (désormais inaccessible) source : (Jüni et al., 2002) Ce graphique est utilisé par Deborah Zarin pour la formation du personnel de la FDA.

1.4.5.1. Que retenir?

Sans visibilité sur la durée initialement prévue de l'essai, il n'était pas possible pour les éditeurs de JAMA de savoir que l'étude avait été tronquée à 6 mois alors que les résultats attendus étaient ceux à 12 mois.

Cet incident a contribué à inciter les éditeurs de revues médicales à demander l'enregistrement des essais cliniques et l'accès public aux critères d'investigations et durée d'étude préalablement spécifiés au protocole.

Il est surprenant que les éditeurs n'aient pas demandé plus, avec par exemple, l'accès à la totalité du protocole. En Août 2018, celecoxib reste commercialisé. Il me semble, que dans l'étude CLASS, le promoteur avait été trop optimiste en réalisant une comparaison à une dose supra-thérapeutique de celecoxib et par là entraînant un plus fort risque d'effets indésirables. Faire une comparaison en utilisant une dose standard de celecoxib aurait peut-être abouti à un résultat différent et aurait été tout aussi intéressant pour les prescripteurs.

1.4.6. Gabapentine : publier des critères d'investigation différents de ceux pré-spécifiés au protocole

Un des principes des litiges en droit anglo-saxon ou common law est la mise « carte sur table » des preuves de chaque partie. A ce titre, un exercice de recherche documentaire est réalisé et chaque partie met en avant à la fois ce qui aide son argumentaire mais aussi ce qui lui est défavorable. Cet exercice s'appelle une découverte documentaire. Deux litiges pour promotion d'usages hors-AMM, dans lesquels le fabricant de gabapentine admis sa culpabilité, ont permis la collecte de documents internes à l'entreprise via le processus de découverte documentaire.

En 2009, en comparant les documents internes du laboratoire aux données publiées dans la littérature, une étude a passé en revue les pratiques de publications des essais cliniques du fabricant en relation aux usages hors-AMM (en prophylaxie de la migraine et pour le traitement des troubles bipolaires, douleurs neuropathiques et douleurs nociceptives) (Vedula et al., 2009).

Dans cette étude, 20 essais cliniques avaient été identifiés pour lesquels des documents internes étaient disponibles. 12 de ces 20 avaient fait l'objet d'une publication. Parmi les 12 publiés, 8 avaient leur critère d'investigation principal différent entre le protocole et la publication. Dans 6 cas, un nouveau critère d'investigation principal avait été introduit. Dans 2 cas, aucune distinction n'était faite entre critère d'investigation principal et secondaire. Dans 5 cas, un ou plusieurs critères d'investigation principaux étaient omis. Les essais qui avaient des résultats non statistiquement significatifs ($p \geq 0.05$), tel que définis au protocole, soit n'étaient pas publiés en entier, soit étaient publiés en changeant les critères d'investigation principaux. Le critère d'investigation principal était changé dans 5 des 8 publications affirmant un avantage pour la gabapentine. Parmi les 21 critères d'investigations principaux décrits aux protocoles, 6 n'étaient pas publiés du tout et 4 s'étaient « transformés » en critère secondaire. Sur les 28 critères principaux décrits dans les publications, 12 avait été ajoutés [mais ne figuraient pas au protocole].

Les auteurs concluent que: « *cette pratique menace la validité des preuves d'efficacité* ».

1.4.6.1. Que retenir?

Il est possible de biaiser les résultats de la littérature en jouant avec les critères d'investigation. En l'absence d'accès au protocole spécifié avant le commencement de l'étude, il est impossible d'identifier la supercherie.

Un contrôle d'altération des critères d'investigation est nécessaire. La possibilité d'un tel contrôle devrait être offerte à tous.

1.4.7. Oseltamavir

1.4.7.1. Les revues systématiques doivent se baser sur les Rapports d'Etude Clinique (et non pas sur les articles publiés dans la littérature)... Mais ces CSR sont considérés par les promoteurs et agences comme protégés par le secret des affaires.

A la fin des années 2000, beaucoup de pays craignaient une épidémie de grippe H1N1. Une épidémie majeure dans les pays occidentaux aurait eu un impact humain et économique catastrophique. Dans ce contexte l'oseltamavir (TAMIFLU®) a été perçu comme la première ligne de défense contre la grippe H1N1, dans l'attente d'un vaccin. La recommandation était d'utiliser oseltamavir lors des premiers jours de l'épidémie pour réduire les cas nécessitant des hospitalisations. L'oseltamavir était la seule molécule de sa classe thérapeutique des inhibiteurs de neuraminidase.

De nombreux gouvernements avaient constitué un stock d'oseltamavir sur recommandation de leurs centres d'expertise respectifs, notamment l'EMA en Europe. Ces centres se basaient sur une méta-analyse de 2003 regroupant 10 essais cliniques randomisés réalisés à la fin des années 1990 par le fabricant, préalablement à l'AMM aux Etats-Unis. Selon cette méta-analyse, oseltamavir réduisait les complications secondaires à l'infection et les hospitalisations. La FDA, qui approuva l'oseltamavir en 1999, avait conclu que l'oseltamavir n'avait pas démontré la réduction de complications, et avait requis une modification à cet effet de la notice.

Il est à noter que la FDA n'a pas approuvé un usage préventif de l'oseltamavir. Les effets déclarés par le CDC (Etats-Unis) ou le HHS (Etats-Unis) vont plus loin que ceux admis par la FDA. Les études de la collaboration Cochrane se sont focalisées sur les Rapports d'Etude Cliniques, plutôt que sur les articles de journaux médicaux.

La collaboration Cochrane, est un réseau international qui évalue par méta-analyse les données de recherche primaire. Les chercheurs de la collaboration Cochrane ont obtenu certains rapports d'essais cliniques directement du fabricant Roche, et dans le cas où celui-ci refusait de les fournir via l'EMA en utilisant une procédure de demande permise par les lois sur la liberté d'accès aux documents administratifs. Cette recherche bien qu'extensive

ne couvre pas nécessairement tous les essais cliniques réalisés sur oseltamavir. Elle concerne uniquement ceux que l'Agence et Roche ont fournis.

Pour les rapports d'étude clinique à leur disposition, les chercheurs ont pu regarder en détail les méthodes des essais. Dans l'essai du Tamiflu, classifié comme un essai en double aveugle, c'est-à-dire où ni le médecin ni le patient ne sont censés savoir quel traitement est administré, les gélules étaient de couleurs différentes. Certaines des mesures de pneumonie étaient déterminées par déclaration du patient alors que la pratique médicale est l'utilisation d'une radiographie thoracique ou autre méthode. La publication complète de la méthodologie et des résultats de l'essai prend donc toute son importance. Elle est nécessaire à une analyse critique des résultats.

Les chercheurs concluent qu'une méta-analyse sans prendre en compte les informations contenues dans les rapports d'essais cliniques, c'est-à-dire en se basant uniquement sur les articles publiés dans les journaux scientifiques, omettaient les éléments suivants :

- Des effets indésirables graves survenus lors des essais sont mentionnés dans le Rapport d'Etude Clinique (CSR) mais n'apparaissent pas dans la littérature.
- Le mode d'action proposé par le fabricant est en contradiction avec les données collectées lors des essais cliniques.

Les auteurs concluent que pour garantir sa fiabilité, toute tentative de revue systématique doit utiliser les rapports d'étude clinique.

1.4.7.2. La distorsion de la littérature entraine des décisions de santé publique erronées.

En 2008, le Ministère anglais de la santé, avait fait ses calculs pour la prise de décision d'achat d'antiviraux en prenant pour hypothèse que l'utilisation de l'oseltamavir permettrait une diminution d'environ 40% à 50% des complications et de la mortalité. Suite à ce calcul, le Ministère de la santé du Royaume-Uni avait fait l'acquisition d'un stock d'oseltamavir de £424 million de livres sterling pour 40 million unités. L'Australie avait aussi fait des stocks conséquents.

L'Agence de santé britannique (MHRA) et l'EMA déclaraient avoir eu toutes les informations nécessaires lors de l'AMM de TAMIFLU®.

Les gouvernements australiens et britanniques, pour vérifier les moyens mis en œuvre pour se prémunir d'une éventuelle pandémie, demandèrent à la Cochrane d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'oseltamavir sur la base de l'ensemble des données disponibles.

Les conclusions de ce rapport ci-dessus concernant les essais cliniques étaient que : l'oseltamavir bien qu'efficace sur les symptômes, n'avait pas démontré d'efficacité contre les complications. Hors c'est pour ces complications (pneumonie et mortalité) que les stocks ont été constitués.

1.5. Historique

En 1986 Simes et al, en étudiant les essais cliniques sur le cancer, identifient le problème causé par l'absence de publication des résultats négatifs et appellent à la création d'un registre généralisé d'essais cliniques pour permettre de déterminer l'ampleur de la non-publication (Simes, 1986).

Plusieurs registres spécialisés voient progressivement le jour. En 1988, aux Etats-Unis, la loi Health Omnibus Programs Extension (HOPE) Act impose à plusieurs agences (NIH, FDA et CDC) de fournir au public l'information sur les essais cliniques portant sur le VIH, que ces recherches soient financées par des fonds publics ou privés. En 1996, cette base de données, appelée AIDSTRIALS, devient accessible via internet. En 1995, le centre américain du NCI lance un site internet appelé CancerNet permettant d'avoir accès au registre d'essais cliniques sur le cancer.

Il est à noter qu'un développement similaire a eu lieu bien plus tard en France avec le développement de bases de données spécialisées : cancer ; VIH et hépatites ; maladies orphelines. Celui de l'INCA pour le cancer, est surtout nourri par les entrées émanant des bases américaines du NCI et ClinicalTrials.gov.

En 1997, le congrès américain adopte la loi « FDA Modernization Act » (FDAMA) sur l'enregistrement des essais. En 2000, le site ClinicalTrials.gov est lancé aux Etats-Unis pour implémenter la section 113 du FDA Modernization Act. L'objectif imposé par la loi était « *un registre compréhensible par le grand public* ».

En 2004, les procureurs généraux aux Etats-Unis incorporent l'obligation d'établir un registre dans les sanctions imposés aux sociétés pharmaceutiques. Par exemple GSK, a établi gsk-clinicalstudyregister.com en réponse à l'affaire de la paroxétine initiée par le procureur de l'état de New York contre SmithKline Beecham, par la suite racheté par GSK, qui s'était

vu reprocher avoir caché les résultats d'études cliniques de l'antidépresseur (Rennie, 2004) (cf. 1.4.4).

En 2004, l'Union européenne lance le registre européen d'essais cliniques (EU CTR) disponible à l'adresse ClinicalTrialsRegister.eu. Ce registre contient des informations sur les essais interventionnels réalisés dans l'Espace Economique Européen depuis le 01 Mai 2004. Les informations sont celles entrées dans la base EudraCT. Cette base EudraCT servait jusqu'alors uniquement aux agences de santé mais son contenu restait inaccessible au public. La base européenne deviendra en 2011 l'un des registres officiels de l'OMS. La base européenne reste à ce jour plus restreinte que ClinicalTrials.gov. L'institut allemand IQWiG a vivement critiqué les fonctionnalités de recherche de la base EUCTR.

En 2005, réalisant que les registres d'essais cliniques restaient insuffisamment utilisés, le comité international des éditeurs de journaux médicaux (ICMJE), déclara publiquement que seuls les essais préalablement enregistrés pourraient être publiés. C'est-à-dire qu'un essai doit être enregistré avant le recrutement du premier patient. L'objectif était de contraindre les promoteurs à enregistrer leurs essais. Aucun mécanisme d'audit du respect de cet engagement n'était prévu. Le problème des biais de publication semblait avoir été résolu. Toutefois, l'engagement des journaux de l'ICMJE s'est avéré et reste à ce jour inefficace. En 2009, une étude vérifia si les journaux respectaient leur engagement. La moitié des essais publiés n'avaient pas été préalablement enregistrés correctement. Un quart n'avait tout simplement pas du tout été enregistré (Mathieu et al., 2009). L'étude comprenait 323 publications d'essais cliniques. 147 (45,5%) étaient jugés « correctement enregistrés » c'est-à-dire enregistrés avant la fin de l'étude. Selon moi, cette définition est généreuse avec le promoteur ; devant des résultats préliminaires, l'enregistrement pourrait être fait de façon différente du protocole initial (ex : critères d'investigation modifiés). Parmi les essais « correctement enregistrés » 31% (46 sur 147) étaient incohérents entre les critères d'investigation primaires enregistrés et ceux publiés. 89 essais n'étaient pas enregistrés (27,6%), 45 essais (13,9%) avaient été enregistrés après la fin de l'étude, donc étaient totalement exposés au risque de déviation du protocole pré-spécifié avant l'étude. 39 (12%) avaient été enregistrés sans description du critère d'investigation principal. Il semble que le problème ait persisté depuis. Une étude en 2015, réexamina la question. Elle portait sur 225 publications dans le domaine spécialisé du mal de tête, a montré que le taux d'enregistrement avait augmenté mais restait insatisfaisant (Rayhill et al., 2015). 39% des études financées par l'industrie avaient été enregistrées, seulement 27% des études universitaires et aucune (0%)

des études financées par des organismes gouvernementaux. Seulement 5% des études avaient été enregistrées avant le commencement de l'étude et donc avaient la possibilité de protéger contre une modification ultérieure furtive des données de l'essai (critères d'investigation, durée anticipée de l'essai...). Il est à noter qu'une des difficultés de ces études est de relier une publication à son entrée dans un registre. Ce rapprochement est souvent fait manuellement même si une référence unique de registre est fournie et devraient être indiquée dans l'article (Bashir et al., 2017).

En 2006, l'OMS appelle à l'enregistrement de tous les essais cliniques interventionnels. L'OMS a par la suite créé un registre international des essais cliniques qui regroupe les données issues de registres primaires tels que ClinicalTrials.gov. A ce jour, l'OMS liste 24 items, qui doivent apparaître dans les données d'enregistrement d'un essai clinique (OMS). Le 14 Avril 2015, l'OMS publie une nouvelle déclaration qui : définit des délais de publication ; appelle à la publication des études passées, et pas juste des essais actuels ; définit les étapes à suivre pour améliorer le lien entre registres et résultats publiés (OMS, 2015). Le 18 Mai 2017, l'INSERM, l'Institut Pasteur, Médecins sans frontières, la fondation Bill et Melinda Gates, le Wellcome Trust, et de nombreux autres ONG et grands organismes financeurs de recherche médicale s'accordent dans une déclaration commune d'exiger le respect des critères définis par l'OMS, à savoir que les essais cliniques qu'ils financent soient enregistrés et leurs résultats communiqués publiquement. L'OMS commente sur son site : *« actuellement environ 50% des essais cliniques ne publient pas leurs résultats, souvent à cause de résultats négatifs. Ces résultats non publiés laissent une image incomplète et potentiellement trompeuse des risques et bénéfices de vaccins, de médicaments et de dispositifs médicaux, et peut entraîner une utilisation de produits sous optimaux ou même dangereux »* (OMS, 2017).

En 2007, aux Etats-Unis, le congrès vote le « FDA Amendment Act » (FDAAA 2007). Cette loi étend les exigences de soumissions à ClinicalTrials.gov. La section 801 du FDAAA (notée FDAAA 801) étend les types d'essais à enregistrer ; rajoute des informations, ajoute l'obligation de fournir un résumé des résultats, y compris les effets indésirables. La loi prévoit des pénalités telles que la suspension de bourses du NIH et des amendes allant jusqu'à 10 000 dollars par jour. Ces nouvelles règles ont donné lieu à la mise en place d'une nouvelle version du site internet en Septembre 2008. A partir de cette date les promoteurs et les investigateurs principaux peuvent soumettre leurs résultats. La soumission des effets indésirables deviendra obligatoire en septembre 2009. Le problème des biais de publication

semblait avoir été résolu. Toutefois, en 2012, un audit indépendant montre que la majorité des essais cliniques soumis à l'obligation de publication de leurs résultats, ne publient pas leurs résultats sous 1 an après la fin de l'étude. L'étude montre que 22% (163/178) avaient respecté l'obligation de publier sous 1 an les résultats (Prayle et al., 2012).

En octobre 2008, à l'occasion de la 59^{ème} assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale ; la déclaration d'Helsinki est révisée pour ajouter deux paragraphes destinés à promouvoir l'enregistrement préalable des essais (paragraphe 19) et la dissémination des résultats de la recherche (paragraphe 30). En octobre 2013, lors de la 64^{ème} assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale ; la déclaration sera modifiée. Les questions de transparence sont regroupées et clarifiées. Le paragraphe 35 (anciennement 19) exige l'enregistrement préalable : « 35. *Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.* » (Déclaration d'Helsinki, 2013). Le paragraphe 36 (anciennement 30) exige la communication des résultats : « 36. *Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.* » (Déclaration d'Helsinki, 2013)

En 2010, après une bataille de 3 ans et demie opposant la collaboration Cochrane à l'EMA, le médiateur de l'Union européenne décida contre l'EMA. Il demanda à l'EMA de fournir les rapports d'étude clinique (CSR : Clinical Study Report). L'EMA mis alors en place une politique d'accès sur demande aux rapports d'étude clinique. En 2013, la base européenne d'essais EudraCT fut étendue pour inclure un résumé des résultats. Ces informations sont devenues disponibles au public via le portail en ligne EU CTR (EU Clinical Trial Register). Les exigences d'information ont globalement été alignées sur celles de ClinicalTrials.gov (2013).

En novembre 2012, l'EMA annonça planifier la publication de données individuelles patient, pour tous les essais pour lesquels ces données sont reçues, à commencer en 2014. Contrairement aux rapports d'études cliniques (CSR) qui contiennent peu d'information permettant d'identifier un patient et qui sont donc faciles à anonymiser, les données individuelles sont difficiles voire impossibles à anonymiser. Avec autant de données individuelles, le risque de re-identification des patients existe ; par exemple si vous êtes le seul patient de votre code postal à souffrir de la pathologie en question. L'association représentant les industriels de l'industrie pharmaceutique aux Etats-Unis (PhRMA) évoquait même le sujet lors de discussions sur le traité commercial entre l'UE et les Etats-Unis.

En Janvier 2013, les laboratoires Abbvie et InterMune (2014) ont chacun ouvert un litige pour empêcher l'EMA de divulguer des rapports d'étude clinique. Ils ont respectivement obtenu de la CJUE, en référé, une injonction en Avril 2013 ; en attente d'une audience sur le fond. Suite à ces injonctions l'EMA a gelé toute publication d'information en réponse aux autres demandes. (T-73/13 C-390/13 (InterMune vs EMA), T-44/13 / C-389/13 et T29/13 (Abbvie vs EMA)). A cette époque, l'EFPIA et PharmRa supportent l'action de Abbvie et InterMune. Cette position a par la suite changé. L'EFPIA et PharmRa communiquent désormais sur l'importance de partager responsablement les données d'essais cliniques.

Entre Juin et Septembre 2013, des organisations de consommateurs, ainsi que la campagne AllTrials ont fait du lobbying auprès des politiques.

Le monde de l'industrie continue d'être divisé sur le sujet de la transparence. En février 2014, Johnson & Johnson décide de participer à l'Open Data Access Project de l'Université de Yale aux Etats-Unis (projet YODA), en communiquant la totalité des données d'essais cliniques disponibles sur ses produits.

Le 02 Avril 2014, le Parlement européen vote en faveur de la transparence en adoptant le règlement UE n°536/2014.

Le 03 Avril 2014, Abbvie retira sa demande devant la CJUE. L'EMA et Abbvie supportant leurs frais respectifs. L'EMA indiqua alors avoir trouvé un accord avec Abbvie.

Les jugements Abbvie v EMA et InterMune v EMA avaient laissé penser que l'EMA serait renforcée dans sa position de divulgation des rapports d'étude clinique. De nouveaux textes, moins favorables à la transparence, furent proposés par l'EMA. Le 13 Mai 2014, le médiateur européen, Emily O'Reilly, exprima son inquiétude concernant le changement de

pratique de l'EMA sur le sujet de transparence des essais cliniques (O'Reilly Emily, 2014). Voici un extrait traduit de son courrier « *En 2012, dans votre courrier à mon prédécesseur, vous aviez dit avancer avec le plan de publication pro-active des données d'essais cliniques et de permettre l'accès à la totalité des données aux parties intéressées. Ma compréhension était alors que l'EMA avait l'intention de donner pro-activement l'accès aux documents pour rendre inutile aux personnes souhaitant exercer leur droit fondamental d'accès aux documents, de faire une demande sous le règlement UE n°1049/2001.*

Cependant, d'après les documents que je viens de recevoir, il apparaît que l'EMA envisage désormais une politique qui diffère beaucoup de ce que j'avais compris être son approche initiale.

D'ailleurs sur la base de ces documents, il apparaît que l'EMA envisage désormais de donner accès aux données d'essais cliniques, à l'exception de ce qui constitue des données commercialement confidentielles, pour les personnes physiques ou morales ou à des organisations qui se sont pré-enregistrées auprès de l'EMA et doivent préalablement accepter des termes d'utilisation.

Sauf erreur, ces documents [que vous m'avez fournis] ne font pas référence au règlement UE n°1049/2001. Cependant je ne peux exclure que l'EMA considère que la nouvelle politique proposée offre le même niveau de transparence que ce qui est garanti par ce règlement.

Il est évident qu'une telle supposition est infondée. Pour ne souligner qu'une différence, une personne qui exerce son droit fondamental d'accès aux données selon le règlement UE n°1049/2001 n'a pas à donner les raisons de sa demande. Pas plus que le règlement UE n°1049/2001 ne prévoit de condition qu'un demandeur devrait accepter sur son usage envisagé pour pouvoir y accéder. Il pourrait être utile de rappeler que, selon l'article 13 du règlement n°726/2004, le règlement UE n°1049/2001 s'applique aux documents détenus par l'EMA.

Je vous serais donc reconnaissante de m'informer, d'ici au 31 Mai 2014, sur la façon dont l'EMA propose de gérer les demandes d'accès, soumises sur la base de l'article du règlement UE n°1049/2001, pour les données d'essais cliniques. Je vous remercie de m'expliquer les raisons, et la base légale, pour ce qui semble être un important changement de direction en ce qui concerne la position de l'EMA sur la transparence dans ce domaine. »

Le 21 Mai 2014, InterMune annula sa demande (2014). Chaque partie supportant ses propres frais. Il est remarquable que pour ce litige la confédération européenne des entrepreneurs pharmaceutiques (EUCOPE) s'était engagée dans le procès aux côtés de l'EMA (Case T-73/13). C'est-à-dire en faveur de plus de transparence.

Des échanges ont eu lieu entre des auteurs de la doctrine et l'EMA, tel que le Pr Trudo Lemmens, titulaire d'une Chaire de droit de la santé et politique à la Faculté de droit et médecine de l'Université de Toronto. Des échanges ont aussi eu lieu entre les membres de AllTrials et l'EMA. Par exemple, le 05 Juin 2014 le directeur de l'EMA, Pr Guido Rasi, répondait à AllTrials sur les points de l'accès uniquement sur l'écran, les principes de censure, la censure des rapports d'études cliniques, et les conditions d'utilisations (Rasi, 2014).

1.6. Les critiques académiques du manque de transparence dans les essais cliniques...

Le journaliste, médecin et chercheur britannique Dr Ben Goldacre, spécialiste des questions de médecine basée sur les preuves, dans son livre *Bad Pharma* (Goldacre, 2012) publié en septembre 2012, résume les problèmes engendrés par le manque de transparence des essais en un paragraphe : « *Les médicaments sont testés par leur fabricant, dans des essais mal conçus, sur un nombre bien trop faible de patients inhabituels, non représentatifs, et analysés par des méthodes biaisées par design, de sorte qu'ils exagèrent les bénéfices du traitement. Sans surprise, ces essais tendent à favoriser des résultats qui bénéficient au fabricant. Lorsque les essais donnent des résultats que le fabricant n'aime pas, il est parfaitement en droit de les cacher des médecins et patients, de sorte que nous ne voyons qu'une image distordue des véritables effets d'un médicament. Les autorités compétentes [c.a.d. les agences de santé] voient la majorité des données cliniques, mais seulement au début de la vie du médicament, et même dans ce cas ne donnent pas ces données aux médecins et patients, ou même à d'autres organismes publics. Les preuves distordues sont communiquées et appliquées d'une façon distordue. Au cours de leurs quarante années de pratique professionnelle après leurs études, les médecins entendent parler de ce qui fonctionne par bouche à oreille, de représentants pharmaceutiques, de collègues ou journaux. Mais ces collègues peuvent être payés par les entreprises pharmaceutiques – souvent sans déclaration de conflit d'intérêt – et les journaux le sont aussi. Même chose pour les groupes de patients. Les journaux académiques, que tout le monde croit objectifs,*

sont souvent secrètement planifiés et écrits par des personnes qui travaillent directement pour l'industrie, sans que cela ne soit divulgué. Parfois des journaux sont tout simplement la propriété de sociétés pharmaceutiques. A côté de tout cela, pour plusieurs des problèmes médicaux les plus importants et persistants, nous n'avons aucune idée lequel est le meilleur traitement, parce que ce n'est dans l'intérêt financier de personne de faire des essais. Ce sont des problèmes actuels, et bien que des gens disent qu'ils sont désormais résolus, en grande partie ces tentatives ont échoué, et ces problèmes persistent, mais le pire de tout c'est qu'il est désormais possible de prétendre que ces problèmes n'existent plus et que tout va bien à présent. » L'auteur passe le reste de l'ouvrage à argumenter et donner des exemples. Ce livre reçu des critiques nuancées mais principalement positives (Rang, 2013).

Les deux principaux éléments que nous retiendrons ici sont le traitement de l'invisibilité des essais aux résultats négatifs et celui des biais affectant les essais pris individuellement. Ces deux sujets étant abordés indirectement par le nouveau règlement UE n°536/2014.

1.7. Lien entre monde académique et politique

Sarah Wollaston, est une médecin et députée du Parlement britannique du parti conservateur. Après avoir contacté Ben Goldacre suite à la publication de son livre, Sarah Wollaston souleva la question au Parlement britannique. Lors de l'Assemblée parlementaire, le Ministre de la santé y répondit en ces termes « *Le gouvernement supporte la transparence par la publication des résultats d'essais cliniques, et reconnaît que davantage peut, et doit être fait... Plus de transparence ne peut qu'améliorer la confiance du public en la sécurité et l'efficacité des médicaments. Mon honorable amie soulève des inquiétudes parfaitement légitimes, qui ont déjà été soulevées par d'autres, notamment Ben Goldacre* ».

Suite à la question discutée au Parlement, plusieurs chercheurs ont été invités à discuter avec le Ministre de la santé britannique. Une délégation s'y est rendue composée du Dr Fiona Godlee, médecin et éditrice du *BMJ* ; Dr Ben Goldacre ; Sir Ian Chalmers, fondateur de la fondation Cochrane ; Dr Carl Heneghan, médecin et directeur du Center for Evidence Based Medicine (CEBM) de l'Université d'Oxford.

Incités par la campagne, des professeurs d'Universités et des personnalités éminentes telles que le président de la Société Royale de Médecine ou encore l'éditeur de *The Lancet* , ont co-signé une lettre publiée dans le journal *The Times* (Dr Carl Heneghan et al., 2012). Le sujet gagna en couverture médiatique avec une apparition dans les autres journaux du *The*

Mail, The Telegraph, The Independent et The Guardian (Lane, 2013). Fiona Godlee publia une lettre sur le sujet dans le *BMJ* (Godlee, 2012)

En décembre 2012, le Comité science et technologie du Parlement britannique entama une consultation publique sur les essais cliniques (House of Commons, 2012).

Un groupe de parlementaires incluant David Davis, Sarah Wollaston and Julian Huppert ont écrit au Comité des Comptes Publics. En réponse l'Office National des Audits entama une enquête sur le Tamiflu (voir 1.4.7).

En janvier 2013, le Parlement britannique, à l'occasion de sa révision du fonctionnement du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), inclus une partie sur la transparence (House of Commons, 2013). Le rapport cite : *« les membres du Parlement expriment leur inquiétude quant à l'efficacité de NICE au regard de ce qu'implique les récentes preuves sur l'accès aux informations des essais cliniques. Ils estiment qu'il devrait y avoir une obligation professionnelle et légale pour s'assurer que toutes les institutions réglementaires, y compris NICE, aient accès à toutes les données de recherche sur la sécurité et l'efficacité. Toute l'information provenant des essais cliniques d'un médicament utilisé en pratique clinique devrait être dans le domaine public [...] Le comité estime qu'il ne devrait être ni légal ni éthique de séquestrer les résultats de recherches sur les médicaments utilisés en pratique. Le comité s'inquiète que, ce principe simple n'étant pas universellement appliqué, l'efficacité de NICE s'en trouve compromise. Le comité [sur la santé] accueille une revue urgente de ces questions par le comité des sciences et techniques de la House of Commons et recommande que ce comité examine la nature des questions légales et éthiques qui devraient couvrir ces questions et comment rendre ces principes opposables en pratique. »*. Plusieurs questions ont continué d'être soulevées au Parlement britannique dont une du premier Ministre.

L'association Sense About Science promeut la science auprès du grand public. Elle œuvre pour le respect des preuves et des bonnes pratiques scientifiques. Lors d'une donation à l'association Sense About Science, le docteur en physique et auteur de vulgarisation scientifique Simon Singh, décide de financer un stagiaire pour 6 mois pour travailler sur le sujet. Sense About Science avait une expérience dans les domaines du lobbying et des campagnes publiques, notamment celle de la réforme des lois anglaises sur la diffamation. En Janvier 2013, avec l'aide de Sense About Science, la campagne AllTrials est lancée pour demander, pour tous les essais cliniques, l'enregistrement de l'essai, la publication d'un

résumé des résultats, l'accès au rapport d'étude clinique, ainsi qu'un mécanisme d'audit. En Février 2013, en réponse à la création de AllTrials, l'association des industriels britanniques de la pharmacie, l'ABPI, via son représentant Stephen Whitehead, indiqua « *nous ne répondrons pas aux exercices de relation publiques tels que AllTrials.* » (Browne, 2013). En quelques mois les principales organisations médicales, 80 associations de patients et les financeurs de recherche se rallient au mouvement AllTrials. L'ordre des médecins anglais et le HRA en font partie. Après qu'Andrew Witty alors PDG de GSK, ait rencontré Ben Goldacre, la société pharmaceutique GSK s'y est même jointe en Février 2013.

En septembre 2013, le comité science et technologie du Parlement britannique, a rendu son 3^{ème} rapport sur les essais cliniques. La moitié du rapport concerne les barrières à la réalisation des essais cliniques et l'autre moitié les problèmes de transparence. Aussi en Septembre 2013, le HRA exige l'enregistrement préalable de l'essai clinique dans une base de données publique comme **condition préalable** à l'approbation par le comité d'éthique d'un essai clinique réalisé au Royaume-Uni.

En novembre 2013, l'ABPI semble avoir changé d'avis et a désormais un discours en faveur de la transparence.

Il s'avère que Mme Glennis Wilmott, membre du Parlement anglais était aussi membre du Parlement européen. Elle était d'ailleurs à la tête du comité parlementaire en charge d'améliorer la proposition de la Commission européenne sur les essais cliniques. Glennis Willmot collaborera directement avec Ben Goldacre et la campagne AllTrials sur ce projet qui aboutira au règlement UE n°536/2014.

2. Le règlement UE n°536/2014 reforme les essais cliniques sur le médicament en Europe.

2.1. Origine du règlement UE n°536/2014

Le 17 Juillet 2012, la Commission européenne présente une proposition de règlement européen sur les essais cliniques. Des débats parlementaires ont ensuite lieu. Fin mai 2014, le nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments est adopté. Ce règlement UE n°536/2014 abroge la directive n°2001/20/CE. Le règlement est destiné à rentrer en application dès que possible mais nécessite la mise en place d'une infrastructure informatique. La loi cite donc une entrée en application lorsque l'infrastructure informatique sera en place, mais au plus tard en 2016. A ce jour l'infrastructure n'a toujours pas été mise en place. Le Brexit entraine le déménagement de l'EMA, puisque l'agence doit être sur le territoire de l'UE. De nombreux informaticiens qui ne pouvaient ou ne voulaient pas changer de pays, ne suivrons pas l'EMA dans ce déménagement. De nombreux projets informatiques à l'EMA, dans les domaines de la pharmacovigilance sont en suspens. C'est aussi le cas pour la mise en place du portail et de la base de données pour les essais cliniques. Ces événements risquent de retarder encore substantiellement la mise en place du règlement UE n°536/2014.

2.1.1. Les eurodéputés reconnaissent d'intérêt public les rapports d'études cliniques

Les rapports d'études cliniques (en anglais CSR) sont des documents présentant les résultats des études cliniques. Fin 2013, les eurodéputés membres de la Commission environnement et santé publique (ENVI) ont émis l'avis que les données cliniques contenues dans les rapports d'étude clinique « *ne doivent pas être considérées comme commercialement confidentielles (...) une fois le processus de décision relatif à la mise sur le marché (AMM) terminé* ». Cette position est en ligne avec la politique d'accès aux documents mise en place par l'EMA et en vigueur depuis 2010 (voir 1.5).

2.1.2. Conseil européen des ministres de la santé des Etats-membres aussi en faveur de la transparence

Dans le contexte du litige opposant Abbvie et InterMune à l'EMA, visant à empêcher l'EMA de donner accès à des rapports d'études cliniques, la position des ministres de la santé des Etats-membres sur la question de l'accès aux données était très attendue.

Fin décembre 2013, les Ministres de la santé des Etats-membres ont adopté une position commune par consensus. Les ministres ont confirmé la volonté politique d'une plus grande

transparence sur les résultats d'essais cliniques en Europe. Ils ont aussi précisé que **les rapports d'études cliniques doivent être rendus publics dans les 30 jours suivant l'octroi d'AMM**. Ils ont aussi demandé aux Etats-membres de prévoir des **sanctions** en cas de non-respect de cette obligation.

2.1.3. Vote au Parlement européen

Le 02 Avril 2014, en séance plénière, les eurodéputés ont adopté le règlement relatif aux essais cliniques tel qu'amendé par la Commission ENVI et le Conseil à une très large majorité (594 voix pour, 17 voix contre, 13 abstentions). Le Conseil a ensuite adopté la version finale du règlement, qui a été publié au journal officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014.

2.1.4. Transition

Le règlement sera applicable 6 mois après la déclaration de fonctionnement du portail de l'UE. Les anciennes règles continueront à s'appliquer pendant 3 ans pour les essais cliniques débutés sous les anciennes règles de la directive (Art. 98).

2.2. Principaux apports

2.2.1. Simplification des procédures

La simplification des procédures était le principal objectif du règlement proposé par la Commission. Ces aspects sont administratifs et techniques. Nous les abordons succinctement ici car les nouvelles procédures fournissent le cadre dans lequel s'insèrent les mesures de transparence.

2.2.1.1. Un seul dossier de demande à préparer et soumettre pour l'ensemble de l'UE

Le promoteur aura une seule demande d'autorisation d'essai clinique à faire. Cette demande sera en ligne sur un portail centralisé pour tous les Etats-membres. Le promoteur précisera les Etats-membres dans lesquels il envisage de réaliser des essais. Pour être autorisé, l'essai clinique doit être évalué scientifiquement et éthiquement.

2.2.1.2. Une seule évaluation scientifique

Une seule « évaluation scientifique » sera réalisée pour l'ensemble des Etats-membres concernés. En pratique, un seul Etat-membre, qualifié de « rapporteur », évaluera la partie scientifique pour tous les autres.

2.2.1.3. Une décision unique par Etat-membre concerné

Les questions éthiques sont très influencées par la culture d'un pays. L'évaluation éthique reste donc nationale. Chaque Etat-membre conduira sa propre « évaluation éthique qui se limitera à la vérification des modalités d'obtention du consentement éclairé.

L'autorisation de conduire l'essai sera automatiquement acquise en cas de dépassement par les autorités des délais pour répondre. L'autorisation est alors tacite. L'objectif étant de donner aux promoteurs et chercheurs, en particulier les TPE et les Universités, plus de certitude juridique.

Par rapport à la proposition initiale de la Commission, le Conseil des ministres de la santé a rétabli plusieurs mesures de protection des participants aux essais cliniques. Il a fait préciser que si le Comité d'éthique national émet un avis défavorable, l'essai ne pourra pas avoir lieu sur le territoire de cet Etat-membre concerné. Des délais plus importants ont été prévus pour permettre d'évaluer les demandes complexes : 45 jours au total, pour certaines catégories de médicaments, ce délai peut être prolongé à 90 jours (c'est à dire le double du délai classique de 45 jours).

2.2.1.4. Le portail unique pour une soumission centralisée

Sous le régime actuel, les promoteurs doivent envoyer un dossier de demande dans chaque Etat-membre ayant un centre d'investigation qui participe à l'essai. Avec le règlement tout est plus simple. Les promoteurs n'auront plus qu'un seul intermédiaire, le portail de l'UE. Que la demande concerne un seul Etat-membre ou plusieurs, toutes les demandes d'essais cliniques seront faites sur le portail de l'UE.

Une fois l'essai approuvé, les demandes de modifications substantielles et les demandes d'extensions pour ajouter un Etat-membre seront aussi à réaliser sur le portail.

L'outil EUDRAVIGILANCE sera intégré au portail de sorte que le portail sera aussi l'unique point d'accès pour les déclarations de pharmacovigilance et les rapports annuels de pharmacovigilance.

2.2.1.5. Base de données d'essais cliniques de l'UE.

2.2.1.5.1. Stockage centralisé de l'information

Pour permettre une évaluation harmonisée, une seule base de données contenant toute l'information soumise par le promoteur via le portail unique de l'UE sera à disposition. Cette base de données sera gérée par l'EMA.

2.2.1.5.2. Accès public

Pour satisfaire au besoin de transparence, elle sera accessible au public et permettra la recherche électronique. On se rappelle des plaintes de l'IQWIG à l'EMA au sujet de la pauvreté des fonctionnalités de recherche des outils qui existaient précédemment. La loi prévoit la protection de certaines informations :

- (1) les données à caractère personnel ;
- (2) les données commerciales confidentielles (sauf en cas d'intérêt public) ;
- (3) les communications confidentielles entre Etats-membres concernés (par exemple leurs rapports d'évaluation) et ;
- (4) les informations devant rester confidentielles pour permettre un contrôle efficace des essais cliniques.

2.2.1.6. Exemple de procédure

Le promoteur effectue une unique demande pour l'ensemble de l'UE. Toutefois le promoteur peut recevoir autant d'autorisation que d'Etats. Il y aura en effet une autorisation par Etat-membre concernée (CMS) et rapporteur.

L'ambition est d'obtenir une évaluation en 60 jours si aucune question n'est soulevée. Cette chronologie peut être étendue en cas de question. Suite à la soumission du promoteur, l'Etat-membre rapporteur doit valider la demande. Les évaluations de la partie I et de la partie II ont alors lieu en parallèle. Il est vraisemblable que des questions soient soulevées aux diverses étapes du processus. Le promoteur aura à y répondre.

Si le promoteur ne fournit pas les informations à temps, alors la demande est réputée caduque. Le promoteur devra alors refaire une nouvelle demande. Ne pas répondre à temps a donc d'importantes conséquences en termes de retard du démarrage des essais envisagés.

Plusieurs types d'autorisation sont possibles. La demande peut être :

- Acceptée sans conditions
- Acceptée sous conditions
- Refusée

La procédure d'obtention d'autorisation est détaillée Figure 6.

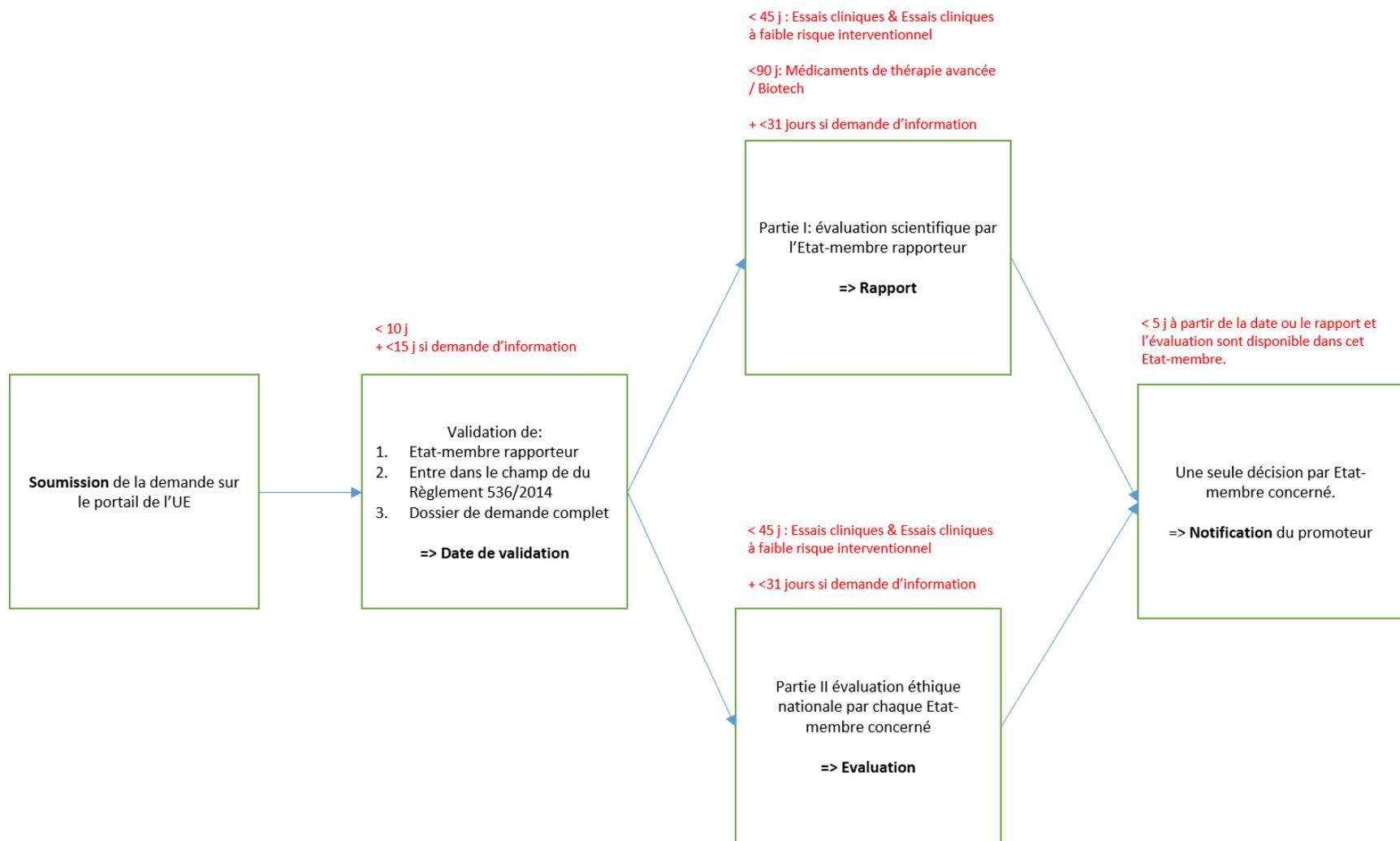


Figure 6 Procédure d'obtention d'une autorisation d'essai clinique selon le règlement UE n°536/2014.

2.2.1.1. Essai clinique à faible risque interventionnel

Les études cliniques « non interventionnelles » restent exclues du champ d'application du règlement UE n°536/2014 ; ce qui reste identique à celui de la directive n°2001/20/EC.

Le règlement introduit cependant la notion nouvelle d'essai clinique « à faible risque interventionnel ». Ce statut concerne les produits déjà autorisés, c'est-à-dire qui ont déjà été évalués et ont reçu une AMM, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre de leur AMM ou lorsqu'ils sont utilisés hors-AMM mais dans un usage reposant sur des données de la littérature. Dans tous les cas pour être qualifié « à faible risque », le risque supplémentaire encouru par le patient doit être minime par rapport à la pratique clinique usuelle.

Ce statut pourrait permettre aux sociétés pharmaceutiques d'étendre la gamme des produits dont elles disposent. Il devrait encourager la recherche sur les indications hors-AMM et de nouvelles indications par exemple pour un usage pédiatrique.

2.2.2. Règles sur la transparence

2.2.2.1. Enregistrement préalable et publication des résultats

Le préambule mentionne qu'il «*convient, avant de procéder à tout essai clinique, de l'enregistrer dans la base de données de l'Union.* »

Comme précédemment avec la base EudraCT, chaque essai reçoit un identifiant unique. Cet identifiant est indispensable pour la transparence puisqu'il permet de faire le lien entre l'essai et ses résultats.

En ce qui concerne les mesures de transparence on retiendra les points suivants :

Un an après l'achèvement de l'essai, les résultats doivent être transmis à la base de données, via le portail unique. Une fois dans la base de données ces informations sont, sauf exception, disponibles au public. Les Etats-membres ont le pouvoir de créer des sanctions en cas de manquement au règlement, notamment en cas d'absence de communication d'information.

Article 37(4) « *Quels que soient les résultats d'un essai clinique, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les Etats-membres concernés, le promoteur transmet un **résumé des résultats** de l'essai clinique à la base de données de l'Union. Le contenu de ce résumé figure à l'**annexe IV**.*

*Il est accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensible pour les personnes profanes. Le contenu de ce résumé figure à l'**annexe V**.*

Toutefois, si, pour des raisons scientifiques détaillées dans le protocole, il est impossible de transmettre un résumé des résultats dans un délai d'un an, ce résumé est communiqué dès qu'il est disponible. Dans ce cas, le protocole précisera la date de transmission des résultats accompagnée d'une justification.

*Outre le résumé des résultats, lorsque l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament expérimental, le **demandeur de l'autorisation de mise sur le marché** transmet à la **base de données de l'Union le rapport d'étude clinique** dans un délai de trente jours après la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, la procédure relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché a été achevée ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché a retiré la demande.*

*Pour les cas où le promoteur décide librement de partager des **données brutes**, la Commission fournit des orientations concernant le format et les modalités de partage de ces données. »*

L'obligation de déposer les résultats concerne clairement les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs. Le délai d'un an court à partir de la fin de l'essai dans tous les Etats-membres. Un promoteur pourrait-il ne jamais déclarer la fin de l'essai s'il s'apercevait que les résultats ne lui étaient pas favorables? L'article 37(2) impose au promoteur d'informer tous les Etats-membres concernés (CMS) que l'essai est terminé sous 15 jours.

2.2.2.2. Communication au public sauf exception

L'information contenue dans la base de données doit être disponible publiquement. L'article 81(4) donne une exception dans les cas suivants :

- Données personnelles
- Informations commercialement confidentielles, sauf pour cause d'intérêt public.
- Communications confidentielles entre Etats-membres dans la préparation de leur évaluation.
- Supervision des essais cliniques par les Etats-membres.

L'EMA a ajouté deux documents de spécifications pour appliquer les exceptions prévues par le règlement. Ces deux documents sont disponibles sur le site de l'EMA.

2.2.2.3. *Rapports d'Etude Clinique (CSR)*

Les rapports d'essais cliniques seront rendus publics dans les 30 jours suivants l'AMM. C'est ce qu'impose l'article 37(4) : « [...] Outre le résumé des résultats, lorsque l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament expérimental, le **demandeur de l'autorisation de mise sur le marché** transmet à la **base de données de l'Union** le **rapport d'étude clinique** dans un délai de trente jours après la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, la procédure relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché a été achevée ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché a retiré la demande. [...] »

L'EMA a ajouté deux documents de spécifications pour appliquer les exceptions prévues au règlement. Le document EMA/42176/2014 précise le statut du rapport d'étude clinique. Il confirme que 30 jours après l'obtention d'une AMM, les rapports d'études cliniques seront rendus publics. Idem si le demandeur retire sa demande ou si l'AMM est refusée. Seules les parties du Clinical Study Report (CSR) listant les données individuelles patient ne seront pas publiées. Le promoteur aura la responsabilité de censurer le CSR.

2.2.2.4. *Sanctions*

Les Etats-membres doivent garantir le respect du règlement et sont libres d'établir des sanctions en cas de non-respect (Art 94). Les sanctions couvrent donc bien la non publication des résultats.

1. *Les États membres déterminent le régime des **sanctions** applicables en cas de violation des dispositions du présent règlement et prennent toutes les mesures nécessaires pour garantir leur mise en œuvre. Ces sanctions sont effectives, proportionnées et dissuasives.*

2. *Les règles visées au paragraphe 1 s'appliquent, entre autres, aux infractions suivantes:*

- *le non-respect des dispositions du présent règlement sur la **communication d'informations destinées à être mises à la disposition du public dans la base de données de l'Union**;*
- *le non-respect des dispositions du présent règlement sur la **sécurité des participants**.* »

L'article 95 dispose que : « *Le présent règlement est sans préjudice du droit national et de l'Union en matière de responsabilité civile et pénale d'un promoteur ou d'un investigateur* ».

Les éventuelles sanctions imposées via des sanctions dérivées du règlement ne viendraient donc pas remplacer les responsabilités civiles et pénales.

2.2.2.5. Essais réalisés à l'étranger

Suffit-il de réaliser des essais à l'étranger pour échapper à l'obligation d'enregistrement et de publication des résultats ? Non. Réaliser l'essai à l'étranger n'empêchera ni l'enregistrement préalable, ni la publication des résultats. Pour pouvoir servir à l'obtention d'une AMM en Europe, les essais cliniques réalisés à l'étranger devront offrir un niveau similaire de robustesse que celui imposé dans l'Union européenne. Les essais réalisés à l'étranger devront donc avoir été préalablement enregistrés dans un registre de l'OMS et avoir publié leurs résultats.

2.2.2.6. Données individuelles patient

Ce thème n'a pas été oublié. Le règlement donne à l'EMA un rôle d'encadrement. Le promoteur reste libre de les partager ou non, sous réserve de respecter l'anonymat des patients. L'article 37(4) dispose : « [...] *Pour les cas où le promoteur décide librement de partager des données brutes, la Commission fournit des orientations concernant le format et les modalités de partage de ces données.* ».

3. La transparence des essais cliniques reste un sujet en maturation.

3.1. Critiques du règlement UE n°536/2014

3.1.1. Critiques en faveur des mesures de transparence

3.1.1.1. *Comparaison au traitement de référence*

Des commentateurs auraient souhaité que les eurodéputés et/ou les Ministres de la santé des Etats-membres de l'UE profitent de l'opportunité de la refonte de la réglementation sur les essais cliniques pour imposer qu'ils soient réalisés en comparant le médicament testé au médicament de référence en vigueur.

3.1.1.2. *Crainte d'abus du statut de « faible niveau d'intervention ».*

Le règlement UE n°536/2014 considère que les médicaments déjà approuvés et donc déjà sur le marché, présentent un moindre risque pour les patients. Cette approche est justifiée dans la mesure où le médicament approuvé a un profil de risque connu. Il a été évalué au cours des études cliniques de phase 1, 2 et 3. Une fois commercialisé, le produit étant utilisée dans une population plus importante et pendant plus longtemps, les remontées de pharmacovigilance permettent de mettre en évidence des données de vraie vie. Les effets indésirables très rares émergent. Idem pour les interactions chez les patients polymédiqués. Les informations disponibles sur la sécurité d'un médicament déjà approuvé, justifient que la recherche sur ces composés soit facilitée. Juridiquement ils sont considérés comme à « faible niveau d'intervention », et bénéficient d'une réglementation assouplie.

Certains commentateurs craignent que les industriels n'aient intérêt à demander une AMM pour une indication thérapeutique étroite, susceptible d'être accordée sur la base d'une évaluation minimaliste car concernant peu de patients, puis ensuite n'utilisent l'AMM pour étendre l'indication sur la base d'essais « à faible niveau d'intervention ».

Ces craintes ne me paraissent pas si pertinentes. Attendre l'AMM dans une première indication pour débiter les essais de la 2^e indication avec un statut « à faible niveau d'intervention » fait perdre de la vie de brevet.

L'industriel pourrait-il différer le dépôt de brevet pour cette 2^{ème} indication dans le but de bénéficier du statut « à faible niveau d'intervention » ? Possible mais risqué. Un concurrent pourrait breveter la 2^{ème} indication avant lui.

3.1.1.3. *Une solution uniquement prospective*

Les militants en faveur de plus de transparence, souhaitent la publication des données pour tous les médicaments sur le marché et pas uniquement les nouveaux médicaments. Selon eux, à supposer que pour les nouveaux médicaments, l'enregistrement et la publication des résultats soit assuré, ce n'est pas le cas pour les anciens médicaments. En pratique un médecin prescrit principalement des molécules existantes ayant obtenu une AMM lors des 30 dernières années. La médecine n'est pas pratiquée en utilisant uniquement des médicaments nouveaux. Les médicaments utilisés ont pour la plupart une AMM depuis plus de 10 ans. L'information sur ces essais cliniques est manquante, et risque d'être perdue à jamais sauf si les organisations peuvent être persuadées ou contraintes à dévoiler l'existence de ces essais et publier leurs résultats. Selon ces militants, il faut mettre un terme à la culture du secret et obtenir la publication des résultats d'essais passés.

3.1.1.4. *Pas de mécanisme d'audit*

Pour ma part je considère que la principale faiblesse du règlement est de ne pas prévoir d'audit du respect de l'obligation de publication des résultats un an après la fin de l'étude. Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, les règles de transparence en place sont souvent ignorées (FDAA, ICMJE).

Idem pour l'enregistrement préalable des essais. Le règlement aurait pu prévoir un rôle d'audit pour les comités d'éthique. Par exemple en faisant vérifier par les comités d'éthique que l'essai est bien préalablement enregistré. Un promoteur qui ne publie pas ses résultats sur le portail un an après la fin de l'étude pourrait légitimement se voir refuser le droit de commencer tout nouvel essai. Ce rôle est pertinent pour les comités dont la mission est aussi de garantir que la prise de risque des participants contribuera aux connaissances médicales. Le règlement précise bien le principe général qu' : « *Un essai clinique ne peut être conduit que: [...] s'il a pour but de produire des données fiables et robustes.* ». Un essai ne devrait donc pas être autorisé si le promoteur n'a pas enregistré son essai, ou s'il biaise la littérature en ne publiant pas ses résultats.

3.1.2. *Critiques en défaveur des mesures de transparence*

Le règlement introduit des mesures contraignantes de transparence. La question de l'accès aux données est délicate. La publication des données d'essais clinique va nécessiter d'éditer les documents, longs de plusieurs milliers de pages, même pour un essai de petite taille, pour y retirer les données à caractère personnel et commercialement confidentiel (Rang, 2013).

Cette tâche représente un travail substantiel et il peut aisément être compris que les promoteurs, qu'ils soient industriels ou universitaires, tentent de refuser une telle démarche.

3.2. Développements récents

3.2.1. Publication des données individuelles de patients

La publication de données individuelles de patients est un autre sujet qui fait débat. Avoir accès aux données brutes au niveau du patient permettrait une analyse plus intéressante des données au fur et à mesure de leur accumulation étude après étude. Cette approche pourrait permettre d'identifier des hypothèses de sous populations sujettes à certains effets indésirables ou des patients chez qui le traitement fonctionne mieux que d'autres. Bien que pleine de potentiel, la diffusion de données individuelles des patients ayant participé aux essais pose le problème de la protection des données de santé. La société pharmaceutique qui a payé des centaines de millions d'euros pour obtenir les données n'a que peu d'incitation à les partager. Le problème est que les études sont toujours limitées, si l'effet du médicament est modeste, ou que la sous population qui ne réagit pas typiquement est petite, il faudrait un grand échantillon pour mettre l'effet en évidence. Ce grand échantillon ne serait disponible que si les données individuelles d'un grand nombre d'études sont regroupées en une seule méta-analyse de données individuelles. L'absence de possibilité de réutiliser les données passées est une opportunité perdue pour l'Humanité.

Il est à noter que la campagne AllTrials, qui regroupe les principaux partisans historiques en faveur de la transparence ne demande pas la publication des données individuelles.

3.2.2. Les travaux des chercheurs

Les chercheurs du laboratoire CEBM Datalab de l'Université d'Oxford continuent de travailler sur la problématique. Plusieurs outils destinés à permettre un audit du respect de la réglementation ont été mis en place. L'objectif est de rendre visible le non-respect. Cette visibilité rendant possible une ultérieure prise de sanction. La pertinence des résultats d'essais cliniques pourra être jugée en fonction de l'historique de respect de la réglementation des promoteurs.

3.2.2.1.1. AllTrails.net

Lancée en Janvier 2013, AllTrials est une campagne qui demande l'enregistrement de tous les essais cliniques actuels et passés ; et la publication de leurs résultats. Sont à l'initiative de cette campagne le Dr Ben Goldacre, le *BMJ*, *PLOS*, le CEBM, la Cochrane Collaboration, la James Lind Initiative et l'association Sense about Science. Elle est menée aux Etats-Unis

par Sense About Science USA, Dartmouth's Geisel School of Medicine et l'institut Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice. AllTrials ne demande pas la publication de données individuelles des patients.

Voici les commentaires de fondateurs de AllTrials sur leurs positions:

David Tovey, éditeur en chef de la Cochrane Library: *« le réalisme est très important en médecine et l'une des pièces angulaires de la confiance entre le médecin et le public. Le réalisme dépend de l'accès des chercheurs, professionnels et public à l'image complète sur tous les essais cliniques pertinents. La collaboration Cochrane réalise des revues systématiques qui informent les décisions, mais le processus est compromis si nos chercheurs peuvent uniquement accéder à une fraction de l'information requise. »*

Carl Heneghan, directeur du Centre pour la Médecine Basée sur les Preuves de l'Université d'Oxford: *« Il y a un manque fondamental de progrès scientifique parce que les preuves issues d'essais cliniques sont retenues. Les résultats manquants sur les 20 dernières années représentent aussi des opportunités perdues de répliquer les résultats, d'apprendre de toutes ces recherches, et de développer [de nouvelles en les utilisant] à la lumière des découvertes récentes. »*

Sir Iain Chalmers, coordinateur de l'initiative James Lind : *« Il y plus de 20 ans le Journal de l'Association Américaine de Médecine publiait un article que j'avais écrit intitulé « La non communication de résultats de recherche constitue une faute scientifique ». Les preuves qui se sont accumulées aux cours des 20 années qui ont suivi ont rendu clair que sous rapporter les essais cliniques est très répandu et constitue non seulement une faute scientifique, mais aussi une faute éthique. Il en résulte un préjudice pour les patients et l'efficiencia des efforts de découvertes de traitements utiles et plus sûrs. »*

Sur son site la campagne reprend les mythes et objections les plus fréquentes dont voici la traduction :

1. Le secret est historique mais cela n'arrive plus aujourd'hui.

Cela arrive encore. Les meilleures synthèses des preuves datent de 2010 et les études les plus récentes sur la publication des résultats d'essais cliniques indiquent qu'entre 50% et 98% des essais publient leurs résultats. **Qu'est ce qui justifie ne serait-ce que 1% ?**

La situation est certainement meilleure qu'elle ne l'a été. Plus de 500 organisations globales se sont engagées à respecter les objectifs de AllTrials. Il y aura prochainement en Europe des lois imposant l'enregistrement et la publication de résultats. L'avenir sera différent.

2. Les agences règlementaires voient tout

Les agences de santé ne voient pas nécessairement tout. Dans le cas du Tamiflu au Royaume-Uni, le fabricant a fourni au MHRA, l'autorité compétente délivrant les AMM, seulement 15 des 74 essais qui avaient été réalisés. Les autorités compétentes de nombreux pays n'ont pas le pouvoir de forcer un promoteur à divulguer toute l'information. De nombreux essais ne donneront jamais lieu à une soumission aux autorités.

3. Ce sont les journaux qui refusent de publier les résultats négatifs

L'environnement de la littérature médicale est désormais très différent de celui qu'il était en 1980 lors de l'essai du Lorcaïnide. Aujourd'hui, de nombreux journaux acceptent de publier des résultats négatifs, notamment *BMJ Open*, *Trials* et le *Journal of Negative Results in Biomedecine*.

D'autre part la publication est désormais possible directement sur les registres d'essais cliniques.

4. Il n'est pas possible de résoudre le problème avec notre système actuel de publication de la littérature.

La publication dans des journaux à comité de lecture n'est qu'une façon de diffuser l'information des essais cliniques dans le domaine public et n'est peut-être pas la meilleure façon. Le meilleur format pour communiquer les résultats d'essais cliniques, celui vers lequel nous devons travailler, est un rapport structuré sur un registre d'essais cliniques accessible au public.

L'exigence de diffuser les résultats a été établie par la Déclaration d'Helsinki (un ensemble de recommandations éthiques pour la recherche sur des sujets humains) et les 25 items à communiquer ont été établis par la checklist CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Les organismes finançant la recherche devraient inclure ces 25 items dans tous les rapports, que ce soit un article de journal ou un rapport d'étude clinique et le rapport présent sur le registre d'essais clinique [par exemple sur ClinicalTrialsRegister.eu].

5. Ce problème n'existe que lorsque les essais sont faits par des industriels

Non. Les mêmes proportions s'appliquent aux non industriels. Les chercheurs qui ne sont pas dans l'industrie et n'ont pas les mêmes incitations à censurer certains de leurs résultats (par exemple pour obtenir une AMM), leur absence de publication est plus balancée entre résultats négatifs et positifs.

6. Avoir les informations sur tous les essais nous rendra juste plus confus

Des revues systématiques bien conduites peuvent prendre en compte la qualité des essais. Par contre des essais manquants ne peuvent jamais être adéquatement remplacés et conduiront toujours à un biais dans l'image globale.

7. Permettre à des gens non qualifiés d'accéder à l'information sur les essais cliniques risque de les induire à des conclusions inappropriées qui vont compromettre le travail des chercheurs

Le secret n'est pas une réponse adéquate. La culture du secret n'a historiquement pas protégé le public de la mauvaise science. [...] Le meilleur moyen d'éviter les peurs publiques infondées est de permettre à des chercheurs indépendants et à des commentateurs de corriger la désinformation. Et le meilleur moyen de leur permettre cela est de leur donner accès à tous les résultats.

8. L'information des essais cliniques contient des secrets commerciaux, les libérer risque d'entraîner leur utilisation par des concurrents.

AllTrials.net a challengé les partisans de cet argument d'expliquer pourquoi il n'est pas possible de censurer/masquer les informations confidentielles. Des entreprises comme GSK, Boehringer Ingelheim et Johnson & Johnson ont conclu que ce n'était pas un problème pour elles. En Europe le médiateur a déclaré que les informations des rapports d'étude clinique ne contiennent en général pas d'information confidentielle. Les sociétés sont protégées de l'utilisation par d'autres sociétés de leurs données d'AMM via la protection des données réglementaires pour 10 ou 11 ans.

9. Tous les essais cliniques devraient être payés avec de l'argent public, les sociétés privées ne devraient pas être autorisées à les réaliser.

Les essais cliniques incluent des milliers de participants et coutent des millions. Au Royaume-Uni, le NHS a un budget de 8,8 milliards pour les médicaments. Le budget est

déjà dépassé. Il n'y a pas de place pour payer des essais cliniques. Le problème n'est pas qui fait les essais cliniques, c'est le manque de transparence et de publication. Et c'est aussi un problème dans la recherche financée par des fonds publics.

10. Publier les données d'essais cliniques va exposer des données individuelles de patients

Il est nécessaire que tous les essais cliniques passés et présents soient enregistrés et que les résultats sont publiés et cela inclus les rapports d'étude clinique lorsqu'ils sont disponibles. De nombreuses initiatives sont à l'œuvre pour permettre aux chercheurs indépendants l'accès à des données anonymes allant jusqu'au niveau de chaque patient individuellement sans rendre ces données accessibles au public.

11. Il y a déjà des lois pour gérer cela

Il n'existe pas de loi généralisée sur la communication des essais cliniques. Quelques pays ont légiféré l'enregistrement d'essais réalisés dans leurs pays, très peu sur la publication des résultats des essais ; mais la majorité des pays n'en ont pas.

Lorsque des lois existent ; elles ne sont pas appliquées. Aux Etats-Unis, par exemple, le « FDA Amendment Act 2007 » impose que les essais cliniques réalisés aux Etats-Unis sur des médicaments enregistrés après 2009, soient enregistrés sur ClinicalTrials.gov et les résultats publiés sur ClinicalTrials.gov sous une année après la fin de l'étude. La loi donne à la FDA le pouvoir d'imposer des amendes en cas d'infraction. Toutefois un audit indépendant en 2012 révèle que seulement 22% des essais sont conformes à la loi. Mais aucune amende n'a jamais été imposée à l'encontre des sociétés et des chercheurs responsables (Prayle et al., 2012).

Le nouveau règlement européen n°536/2014 va imposer que les essais réalisés en Europe soient enregistrés avant leur commencement et que leurs résultats soient publiés dans l'année qui suit la fin de l'étude. Cette loi ne s'applique qu'aux essais réalisés à partir de son entrée en vigueur en 2016 et ne s'applique qu'aux seuls médicaments.

3.2.2.1.2. COMPare : manipulation des critères d'investigation

Lorsqu'un essai échoue, une méthode pour faire croire en un résultat positif, consiste à regarder si l'étude ne montre pas un résultat prometteur pour l'un des critères d'investigation secondaires. Si c'est le cas il peut être tentant de prétendre que ce critère pour lesquels les résultats sont positifs était le critère d'investigation principal.

Pour éviter ce problème les chercheurs travaillent sur le projet COMPare (Goldacre et al., 2016). Un outil est à l'étude. Les chercheurs ont déjà étudié le switch de critères d'investigation. Leur étude a porté sur les 5 principaux journaux médicaux. Tous les essais cliniques publiés dans ces journaux sur la période octobre 2015 à janvier 2016, ont été systématiquement investigués à la recherche de biais de publication (article en cours de rédaction).

Chaque résultat rapporté de l'essai clinique a été comparé avec le protocole de cet essai tel qu'enregistré dans le registre d'essais cliniques. Si tous les critères d'investigation pré-spécifiés n'étaient pas mentionnés, le nombre des critères non mentionnés a été compté. Le nombre de nouveaux critères a également été compté.

Pour permettre aux journaux de rectifier, les chercheurs ont notifiés les journaux du problème d'omission de critères pré-spécifiés et/ou de l'ajout de critères non pré spécifiés. La réponse des journaux à cette notification a été suivie.

Les résultats de cette étude non publiée sont les suivants :

Tableau 3 Prévalence du problème. Adapté de <http://compare-trials.org/>

Essais inspectés	67
Essais correctement décrits	9
Critères d'investigation pré-spécifiés omis	354
Critères ajoutés alors qu'ils n'étaient pas initialement prévus	357

En moyenne un essai clinique rend compte des résultats pour 58.2% des critères pré-spécifiés. En moyenne, chaque essai clinique ajoute 5,3 critères non prévus.

Tableau 4 Réponse des éditeurs au courrier les informant du problème. Adapté de http://compare-trials.org

58	18	8	32
lettres envoyées à l'éditeur	lettres publiées	lettres non publiées après 4 semaines	lettres rejetées par l'éditeur

Les données non publiées suggèrent que:

1. les résultats ne sont pas correctement décrits dans la grande majorité des cas (58/67 = 86%).

2. même lorsqu'un problème est identifié et notifié à l'éditeur, dans la grande majorité des cas l'éditeur n'alerte pas sur l'existence du problème (40/58 = 69%).

3.2.2.1.3. [Retractobot](#)

Cet outil en cours de développement permettra d'être alerté du retrait d'un article. L'idée est de pouvoir contrer une stratégie marketing consistant à publier et fortement diffuser un article qui serait ensuite retiré.

3.2.2.1.4. [Qui ne publie pas les résultats d'essais cliniques ?](#)

Sur le registre américain ClinicalTrials.gov : création de l'outil d'audit TrialsTracker

Certains essais cliniques enregistrés dans le registre américain ClinicalTrials.gov doivent publier leurs résultats peu de temps après leur clôture. Tous les essais sur ClinicalTrials.gov ne sont pas soumis à l'exigence de publier leurs résultats et il n'y a malheureusement pas de champ dans la base de données qui permette de facilement identifier les essais qui ne sont pas concernés par l'obligation. Il existe une liste avec des essais qui bénéficient d'un certificat les exemptant de l'obligation de publication mais cette liste n'est pas complète. Il y a plein d'essais qui en sont exempts mais ne sont pas présents sur la liste. La liste couvre uniquement les cas ambigus pour lesquels le promoteur a demandé expressément à l'autorité compétente une confirmation. Sous réserve de ces limitations, une étude des registres de ClinicalTrials.gov montre que de nombreuses organisations ne publient pas leurs résultats de recherche. 8,7 million de personnes auraient participé à des essais dont les résultats n'ont pas été publiés (Powell-Smith et Goldacre, 2016). Le site TrialsTracker, dont les données remontent jusqu'en Janvier 2006, permet de voir quels promoteurs (Universités, institutions gouvernementales, sociétés pharmaceutiques) ne partagent pas leurs résultats.

La méthodologie complète qui est décrite sur le site, a été publiée (Powell-Smith et Goldacre, 2016) et le code source est publiquement disponible sur GitHub.

Sur le registre de l'Union européenne EUCTR : création de l'outil d'audit EU Trials Tracker

Tout étude interventionnelle pour un médicament réalisée dans l'UE depuis 2004 doit être enregistrée sur le registre européen des essais cliniques (EUCTR) géré par l'EMA. Suite à la recommandation 2012/c302/03 les promoteurs doivent s'assurer que les essais enregistrés sur EUCTR depuis 2004, déclarent leurs résultats à l'EMA dans les 12 mois qui suivent la fin de l'étude. Cette obligation ne s'applique pas aux essais cliniques de phase 1, sauf s'ils font partie d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). (JO de l'UE, 2012) 15 jours après avoir été reçu par l'EMA, les résultats sont publiés sur EUCTR. Ils incluent des éléments

importants de l'essai tels que les critères d'investigation, les analyses statistiques, les détails d'évènements indésirables graves et non-graves, les caractéristiques des participants avant l'étude, les déviations du protocole, une discussion des limites de l'étude (Commission européenne, 2013). Plusieurs retards ont eu lieu, liés à la mise en place des outils informatiques nécessaires à la publication des résultats. L'obligation est finalement entrée en vigueur le 21 décembre 2016. (EMA, 2014)

La Commission européenne exige/recommande donc déjà, depuis le 21 décembre 2016, par cette recommandation, que tous les essais cliniques soient enregistrés sur le registre européen des essais cliniques 12 mois après la fin de l'essai.

Une étude publiée en septembre 2018, s'est penchée sur le respect de la recommandation 2012/c302/03 de publier les résultats d'essais cliniques sur le registre européen (EUCTR). La moitié des essais cliniques a des résultats publiés. Les promoteurs industriels publient les résultats d'une plus grande proportion de leurs essais cliniques que les promoteurs universitaires. Les industriels avaient publié dans 68% des cas contre 11% pour les universitaires (Goldacre et al., 2018). Il semble que la non publication est concentrée sur les promoteurs de petite taille, ceux qui ont peu d'expérience des essais cliniques et ceux dont les essais impliquent peu de sites.

Un outil en ligne avec une mise à jour en temps réel est disponible sur eu.trialstracker.net. Le code source et les données brutes sont disponibles sur GitHub. (Goldacre et al., 2018)

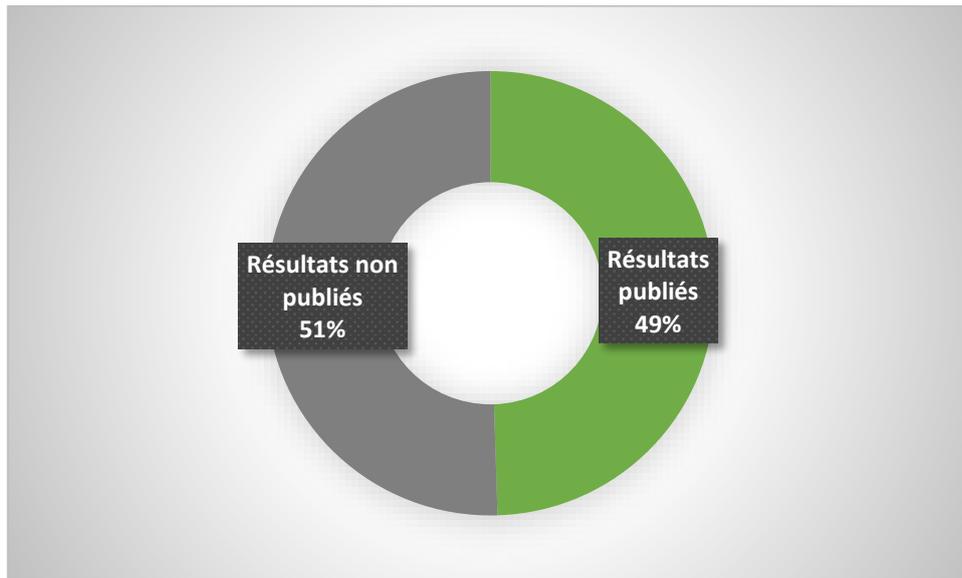


Figure 7 La moitié des essais terminés depuis plus d'un an sur EUCTR n'ont pas de résultats publiés (Goldacre et al., 2018).

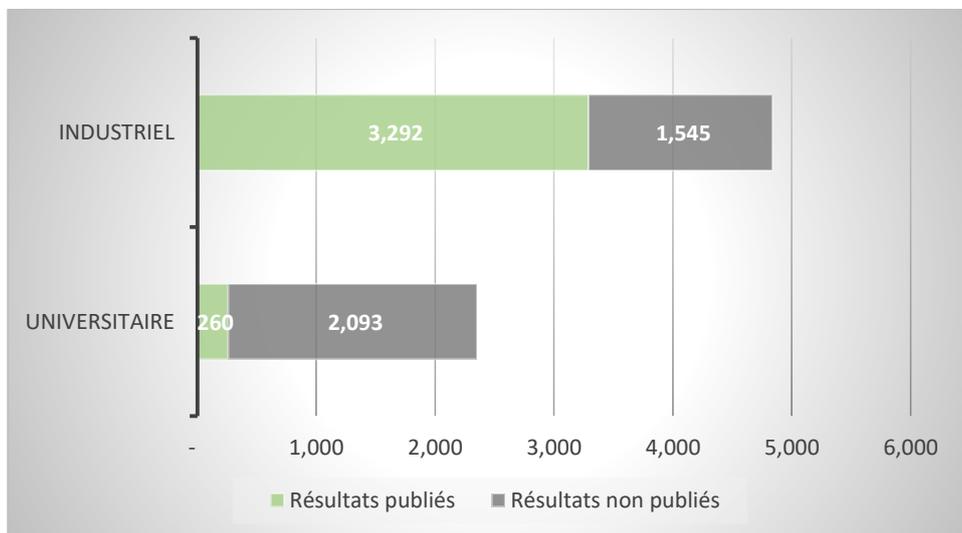


Figure 8 Proportion d'essais terminés depuis plus d'un an sans résultats dans EUCTR chez les industriels et les universitaires. Les industriels publient sur EUCTR dans 68% des cas contre 11% pour les universitaires (Goldacre et al., 2018).

Tableau 5 % de résultats publiés en fonction des caractéristiques de l'essai clinique extrait de (Goldacre et al., 2018).

Variable		Essais pour lesquels les résultats devaient être publiés sur EUCTR	Essais publiés sur EUCTR	% avec résultats (95% IC)
<i>Tous les essais</i>		7,214	3,601	49.9%
<i>Année de fin d'étude</i>				
	2004	3	1	33.3%
	2005	72	44	61.1%
	2006	276	154	55.8%
	2007	444	241	54.3%
	2008	658	326	49.5%
	2009	654	323	49.4%
	2010	699	340	48.6%
	2011	731	366	50.1%
	2012	713	347	48.7%
	2013	737	353	47.9%
	2014	803	378	47.1%
	2015	782	410	52.4%
	2016	702	318	45.3%
<i>Phase</i>				
	<i>non renseignée</i>	83	60	72.3%
	1	23	20	87.0%
	2	3,247	1,597	49.2%
	3	2,340	1,421	60.7%
	4	1,581	503	31.8%
<i>Type de promoteur</i>				
	<i>Universitaire</i>	2,353	260	11.0%
	<i>Industriel</i>	4,837	3,292	68.1%
	<i>Mixte</i>	57	45	78.9%
	<i>non renseigné</i>	27	4	14.8%
<i>Plan d'investigation pédiatrique</i>		107	81	75.7%
<i>La pathologie étudiée est une maladie rare</i>				
	<i>Non</i>	6,584	3,280	49.8%
	<i>Oui</i>	584	273	46.7%
	<i>Information contradictoire</i>	45	33	73.3%
	<i>Pas d'information</i>	61	15	24.6%
<i>Etude de bioéquivalence</i>				
	<i>Non</i>	7,264	3,595	49.5%
	<i>Oui</i>	9	6	66.7%
	<i>Contradiction</i>	1	-	0.0%
<i>Les participants sont des volontaires sains</i>				
	<i>Non</i>	6,555	3,226	49.2%
	<i>Oui</i>	708	364	51.4%
	<i>Contradiction</i>	11	11	100.0%
<i>Nombre d'essais enregistrés pour ce promoteur</i>				
	<i>1er quart (1 à 10)</i>	1,907	351	18.4%
	<i>2ème quart (11 à 53)</i>	1,677	656	39.1%
	<i>3ème quart (54 à 244)</i>	1,547	924	59.7%
	<i>4ème quart (274 à 1260)</i>	2,143	1,670	77.9%
<i>Aucun nom de promoteur fourni</i>		18	-	0.0%
<i>Nom du promoteur n'est pas clair</i>		66	2	3.0%
<i>Nombre de pays impliqués</i>				
	1	4,536	1,559	34.4%
	2	941	616	65.5%
	≥ 3	1,797	1,426	79.4%
<i>L'essai a plusieurs promoteurs</i>		145	76	52.4%

3.2.2.1.5. Quels promoteurs ne respectent pas leurs obligations selon le FDAA 2007 et sont-ils sanctionnés ?

Pour faire face à l'absence de sanction levées à l'encontre des promoteurs ne publiant pas sur ClinicalTrials.gov tel que requis par la loi américaine (FDA Amendment Act 2007), l'équipe de Ben Goldacre a mis en place un outil en ligne (DeVito et al., 2018) qui identifie les promoteurs défaillants et indique les pénalités n'ayant pas été réclamées au défaillant . <http://fdaaa.trialstracker.net/>

L'outil permet une vision globale mais aussi un suivi détaillé par étude et par promoteur. Sa consultation indique qu'au 13 Avril 2018 sur 414 essais dont la date butoir de publication des résultats est dépassée, seuls 259 ont publié leurs résultats (soit 62.6%). Collectivement ces promoteurs sont redevables d'une amende de 51 millions de dollars. Pourtant, aucune amende n'a été émise à l'encontre des promoteurs défaillants.

La méthodologie complète qui est décrite sur le site, a été publiée (DeVito et al., 2018) et le code source est publiquement disponible sur GitHub.

3.2.2.1.6. Mise en lumière du problème auprès des médecins et du grand public

Le groupe AllTrials.net, qui milite pour l'enregistrement de tous les essais et la publication des résultats d'essais, œuvre à la prise de conscience publique du problème posé par la non publication. Le groupe est à l'origine de nombreuses initiatives visant à la prise de conscience publique. Toutes les semaines un essai clinique enregistré dont les résultats ne sont pas publiés est mis en évidence dans le BMJ (DeVito et Goldacre, 2018). Les chercheurs membres de l'organisation participent à des conférences diffusées sur internet (Lane, 2016).

Un jeu en ligne grand public a été développé en partenariat avec le journal *The Economist* (cf. références bibliographiques).

3.2.3. Clarification de la Cour de Justice de l'UE sur l'accès aux données.

Le 05 Février 2018, lors de 3 procès opposant des industriels à l'EMA, la CJUE s'est prononcée quant aux limites du secret des affaires dans le domaine des essais cliniques et de l'accès au Rapports d'Etude Clinique mais aussi au Rapport d'Etude de Toxicologie. Dans les trois cas, la CJUE a approuvé la position de l'EMA de divulguer le rapport d'essai (Hawkes, 2018). La CJUE refuse de traiter ces rapports comme confidentiels dans leur

intégralité. Seuls quelques passages sont considérés comme confidentiels et sont donc masqués dans les documents divulgués. Le détail de ces trois litiges est énoncé ci-dessous.

3.2.3.1. PTC Pharmaceuticals international, supported by the European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs v EMA, Case T718-15

PTC avait développé l'Ataluren, substance active du médicament Translarna®. En Juillet 2015, la Commission européenne accorda une AMM conditionnelle à Translarna.

En Octobre 2015, l'EMA informa PTC d'une demande d'accès au rapport d'étude clinique de phase 2B qui était la principale étude sur laquelle avait été basée la décision de délivrer l'AMM conditionnelle.

PTC demanda à l'EMA de considérer le rapport d'étude clinique comme confidentiel dans son intégralité. L'EMA rejeta la demande de PTC. PTC maintint sa position et refusa de censurer des passages.

En novembre 2015 l'EMA émit sa décision d'autoriser l'accès à l'intégralité du document sauf quelques parties que l'EMA jugeaient confidentielles ou pour préserver l'identité des participants à l'essai.

PTC demanda et obtenu une injonction pour bloquer l'accès. Lors du jugement sur le fond, les arguments de PTC étaient :

1. que le rapport est protégé par le premier paragraphe de l'article 4(2) et le premier paragraphe de l'article 4(3) du règlement n°1049/2001 sur la base d'une présomption de confidentialité
2. que le rapport est protégé car il constitue dans son intégralité une information commercialement confidentielle protégée par l'article 4(2) du règlement n°1049/2001
3. que l'accès au rapport entraverait le processus décisionnaire de l'EMA.
4. que l'EMA n'a pas agi avec mesure, comme elle l'est obligée par la loi
5. qu'une évaluation mesurée, aurait été de ne libérer aucune partie du rapport.

Sur le premier argument : PTC demande la reconnaissance d'une présomption générale de confidentialité qui permettrait à l'EMA de refuser l'accès aux rapports d'études cliniques. Les arguments mis en avant par PTC étaient nombreux.

La CJUE décida qu'il n'y avait pas de présomption générale de confidentialité par rapport aux documents soumis dans le contexte d'une demande d'AMM, et en particulier des rapports d'études cliniques. Aucune des justifications présentées par PTC n'est valable.

Sur le second argument, PTC mentionne que la divulgation pourrait :

- nuire aux intérêts commerciaux de PTC parce que les données pourraient être utilisées par un concurrent pour obtenir une AMM pour un médicament proche.
- La totalité du rapport devrait donc être considérée comme commercialement confidentielle, même si des parties ont été divulguées dans l'European Public Assessment Report (EPAR).

La CJUE sur l'argument de PTC selon lequel PTC allait immédiatement perdre le bénéfice de la période d'exclusivité car ce rapport d'étude clinique pourrait être utilisé dans d'autres pays qui autorisent son usage. La cour considère qu'il n'y a rien dans le rapport qui soit confidentiel. Les données confidentielles comme, la description qualitative et quantitative de la méthode de dosage de la substance active, restent confidentiels ; ils ont été censurés par l'EMA.

Sur le troisième argument : le demandeur prétend que l'AMM étant conditionnelle, la divulgation des rapports d'étude clinique pourrait être utilisée par un concurrent pour faire pression sur l'EMA quant à la délivrance d'une AMM finale (non conditionnelle) ; et qu'à ce titre le rapport doit être couvert par l'exception à l'article 4(3) du règlement n°1049/2001.

Pour la cour, la demande d'accès aux documents était intervenue après l'obtention de l'AMM. La procédure d'obtention de l'AMM était donc déjà close. A ce titre, le premier sous paragraphe de l'article 4(3) du règlement n°1049/2001 n'est pas applicable.

En l'espèce, le fait que l'AMM était conditionnelle, n'y change rien. Le processus décisionnaire pour accorder l'AMM finale, se basant sur la fourniture d'études supplémentaires, doit être considéré comme étant indépendant. Ce sont deux processus décisionnaires, basés sur deux tests différents. Le rapport fait partie d'une décision close. Il n'a pas d'impact pour la décision à venir.

L'argument selon lequel le rapport fait partie d'un jeu de données incomplet est incorrect et non pertinent.

L'argument selon lequel le rapport permettrait à un concurrent d'influencer l'EMA pour ses décisions futures n'est pas valable. Comme l'indique l'EMA il n'y a aucune différence pertinente entre une AMM conditionnelle et une AMM sans conditions, à tout moment, même après l'obtention de l'AMM sans conditions, toute partie intéressée peut soumettre des informations pertinentes qui peuvent être prises en considération par l'EMA pour protéger le public.

Sur le 4^{ème} argument : le demandeur prétend qu'il incombe à l'EMA de justifier l'existence d'un intérêt à publier justifiant la divulgation des informations confidentielles. En particulier PTC prétend que l'EMA n'a pas considéré les règles du règlement n°726/2004 concernant l'accès aux documents soumis par les demandeurs à l'EMA, les obligations de l'UE relatives à l'accord TRIPS, les droits fondamentaux et le principe de proportionnalité.

La cour décida que l'EMA n'ayant pas fait erreur en décidant qu'il n'y avait pas d'information confidentielle, à l'exception des passages censurés. Sans information confidentielle, l'EMA n'avait donc pas à faire la balance entre confidentialité et intérêt du public d'une divulgation.

Sur le 5^{ème} argument : le demandeur prétend que la diffusion des rapports n'apporte aucune information au public sur la sécurité et l'efficacité du produit, qui ne serait pas déjà dans le rapport d'évaluation de fin de procédure (EPAR).

La CJUE :

- Déboute PTC.
- Ordonna à PTC de payer les frais de l'EMA en plus des siens.
- Ordonna à la confédération européenne des entrepreneurs pharmaceutiques (EUCOPE) de payer ses propres frais.

3.2.3.2. MSD Animal Health Innovation GmbH v EMA, Case T729-15

Le groupe Merck (dont font partie MSD et Intervet) avait soumis une demande d'AMM pour un produit vétérinaire anti-tiques et anti-puces, le Bravecto®. MSD était le promoteur de 5 tests de toxicologie soumis à l'EMA sous la forme de rapports non-cliniques détaillés. La Commission européenne accorda l'AMM en Février 2014.

En 2015, l'EMA notifia le groupe Merck qu'une tierce partie avait demandé l'accès aux 5 rapports du dossier du Bravecto. L'EMA comptant fournir 3 des 5 rapports demanda à Merck de censurer les 3 rapports en question. S'ensuivi de nombreux échanges entre Merck

et l'EMA ; les deux ne s'entendant pas sur l'étendue des éléments pouvant être considérés comme confidentiels. L'EMA annonça sa décision de publier.

Merck demanda une injonction pour empêcher l'EMA de divulguer les rapports. L'injonction fut accordée.

Merck mettait en avant 5 arguments :

1. que les rapports étaient protégés au titre de l'Article 4(2) et (3) du règlement n°1049/2001 en raison de la présomption de confidentialité
2. que les rapports étaient confidentiels dans leur intégralité selon l'article 4(2° du règlement n°1049/2001 parce qu'ils dévoilent des savoir faire, des aptitudes aux essais cliniques et la stratégie innovante de Merck dans la façon de mener des essais cliniques.
3. que les rapports étaient protégés par l'article 4(3) du règlement n°1049/2001 parce qu'une publication compromettrait le processus décisionnel de l'EMA.
4. que les intérêts respectifs n'ont pas fait l'objet d'un juste équilibre
5. que si l'EMA avait réalisé un juste équilibre entre les intérêts respectifs la décision aurait été en faveur de Merck.

La CJUE débouta Merck et condamna Merck à payer les frais de l'EMA en plus des siens.

3.2.3.3. Pari Pharma v EMA, Case T235-15

Pari pharma avait obtenu une AMM pour Vantobra®, un produit bénéficiant de la désignation de médicament orphelin. Sur la base du règlement n°1049/2001, le groupe Novartis a demandé à l'EMA l'accès aux documents utilisés pour l'approbation du Vantobra®. L'EMA a accordé l'accès au rapport d'évaluation du CHMP sur la supériorité clinique et la similarité de Vantobra® et un produit existant, le TOBI Podhaler.

Pari Pharma a obtenu une injonction pour s'opposer à la divulgation. Paris Pharma a demandé réparation de son préjudice et l'annulation de la décision de l'EMA.

Pari Pharma mettait en avant 5 arguments :

1. Qu'il existe une présomption générale de confidentialité des rapports du CHMP dans le contexte d'une procédure de demande d'AMM selon les règlements n°726/2004 et n°141/2000.

2. que l'EMA a enfreint l'article 4(2) du règlement n°1049/2001 en autorisant la diffusion du rapport du CHMP.
 - a. D'une part parce que les rapports du CHMP sur la similarité et la supériorité clinique sont confidentiels dans leur totalité.
 - b. D'autre part parce que l'EMA n'a pas fourni de justification qu'une divulgation au public résulte d'un juste équilibre entre les intérêts du public et ceux de Pari Pharma.
3. Que la décision enfreint l'article 339 TFUE et les articles 7, 16 et 17 de la Charte des droits fondamentaux et l'article 8 de la Convention européenne des droits de l'homme.
4. que la guideline de l'EMA n'est pas conforme à l'article 15 TFUE et au règlement n°1049/2001
5. que dans l'alternative, plusieurs informations sont confidentielles.

La CJUE :

- Déboute Pari Pharma
- Ordonna à Pari Pharma de payer les frais de l'EMA en plus des siens.
- Ordonna à la République Française et à Novartis de payer leurs propres frais.

3.2.4. Le débat continue

Le Dr Marcia Angell a pendant longtemps été l'éditrice en chef du *New England Journal of Medicine*. Dr Angell est désormais au centre de bioéthique de la Faculté de médecine de l'Université d'Harvard (Harvard Medical School, 2018). Le 14 septembre 2018, elle commente sur un nouveau scandale sur les conflits d'intérêt (Angell, 2018). Elle y soulève le problème de la suppression des résultats négatifs et cite l'étude sur les antidépresseurs (Turner et al., 2008) discutée en 1.4.3.

Quatre jours plus tard, John LaMattina, financier et ancien directeur de la R&D pour Pfizer lui répond (LaMattina). Selon lui le problème n'existerait plus. Il mentionne que « *l'industrie a financé des milliards de dollars dans des études pour la maladie d'Alzheimer – avec tous ces résultats [négatifs] publiés dans des journaux médicaux.* ».

3.3. Qui est fautif pour les manques de publication du passé?

Pour l'histoire du lorcaïnide, grâce à la persistance des chercheurs de Nottingham, les raisons de la non publication des résultats de l'essai de 1980 ont pu être connues (Hampton,

2015). Il est remarquable de constater que l'absence de publication semblait tout à fait justifiée. Aucun acteur de la chaîne d'information n'a commis de faute. Ni le promoteur, ni l'équipe de recherche clinique, ni les journaux. Il serait faux de conclure que l'absence de publication d'un essai signifie que l'industriel cherche à cacher quelque chose. La réalité est que, dans leur contexte historique, les absences de publication peuvent sembler tout à fait justifiées.

3.4. Ce que l'industrie gagne avec la transparence

Les acteurs industriels ont été divisés dans leurs accueils des nouvelles mesures de transparence. Certains l'ont accueilli favorablement comme GSK, Boehringer Ingelheim. Par exemple, GSK s'est engagé à fournir tous ses rapports d'essais cliniques depuis sa création. D'autres s'y sont vivement opposés.

En n'étant pas transparentes les sociétés pharmaceutiques risquent de ternir leur image.

Pour les sociétés cotées, l'absence de publication lèse les investisseurs. D'après Helena Viñes Fiestas, directrice de recherche chez BNP Paribas Investment Partners pour beaucoup de sociétés, environ le tiers de la valeur de l'entreprise est directement lié aux résultats de phase III. On devrait s'attendre à des actions en justice d'investisseurs demandant la responsabilité civile des sociétés ou des dirigeants.

Obliger à la transparence la totalité des industriels, partout dans le monde, est extrêmement favorable au développement de nouveaux produits par l'industrie. Le surcoût de la transparence est négligeable. La transparence redéfinit le paysage concurrentiel de manière favorable à l'industrie.

Un essai pivot coûte entre 5 et 100 millions de dollars (Figure 9). Les coûts supplémentaires d'enregistrement, de publication des résultats, de censure des données patients et de publication des rapports complets d'étude clinique sont négligeables par rapport au coût de réalisation des essais cliniques.

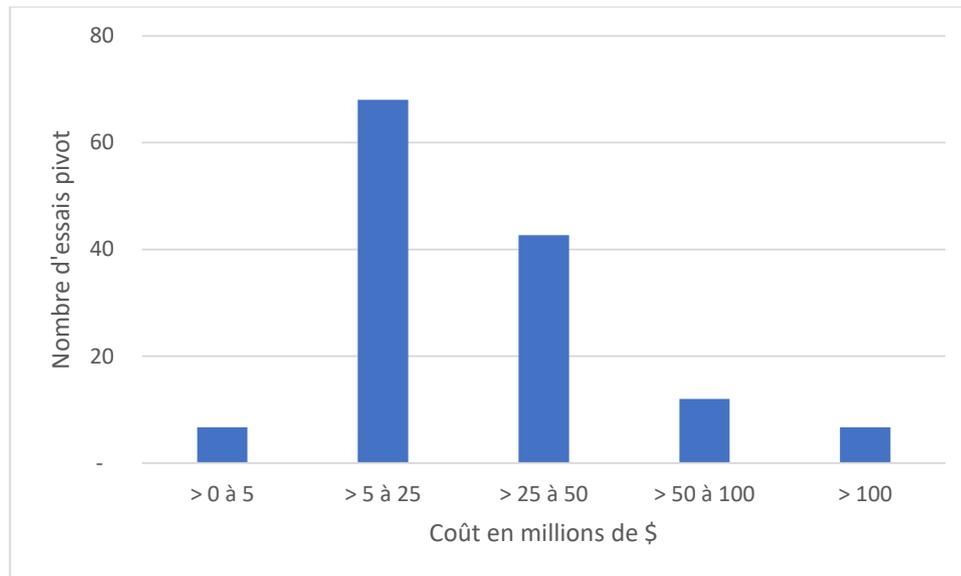


Figure 9 Estimation du coût des essais pivots pour les nouveaux médicaments approuvés par la FDA américaine entre 2015 et 2016 adapté de (Moore et al., 2018). Le coût de la transparence est marginal par rapport au coût de réalisation d'un essai clinique.

En ce qui concerne la redéfinition du paysage concurrentiel, les chiffres les plus récents estiment que le développement d'un médicament coûte environ 3 milliards de dollars (DiMasi et al., 2016). Hormis quelques pathologies prévalentes, beaucoup de pathologies modernes affectent peu de patients. Même le cancer, est en réalité une multitude de pathologies. A cause des différences entre cancers, il est difficile de produire un traitement efficace sur un grand nombre. Il y a autant de cancers différents, qu'il y a de malades atteints du cancer. La tendance est au traitement de maladies affectant un nombre de plus en plus restreint de patients. Par ailleurs, la compétition pour la création de traitements est mondiale. Il est difficile de savoir ce que développent les autres sociétés, surtout quand elles sont dans l'obscurité, à l'autre bout du monde. En dehors de la publication des brevets, il n'y a aucun moyen fiable de savoir qui travaille sur le développement de tel ou tel traitement. Le pire des scénarios pour une société pharmaceutique serait d'investir lourdement dans le développement d'un traitement pour s'apercevoir, après avoir engagé de lourds frais irrécouvrables, qu'une dizaine de concurrents fait la même chose et que personne n'arrivera à avoir un retour satisfaisant pour justifier les frais déjà engagés. En rendant obligatoire l'enregistrement de l'existence de l'essai, les laboratoires signalent à leurs concurrents qu'ils investissent au stade de la recherche clinique. Leurs concurrents peuvent alors savoir qu'il est inutile de faire la même chose, puisqu'il n'y aura pas de place pour tout le monde. Cette utilisation des registres évite de gaspiller de l'argent sur des pathologies déjà saturées. A la place, l'argent pourra être investi sur des pathologies dont personne ne s'occupe. Cette

affectation optimale des fonds est favorable à la fois aux sociétés pharmaceutiques, et à leurs investisseurs, en diminuant le risque d'une catastrophique absence de marché. Pour bénéficier de ces avantages il faudrait que toutes, ou une écrasante majorité des organisations, enregistrent l'existence de leurs essais. Cet avantage qui bénéficie aux autres est ce que les économistes appellent une « externalité positive ». L'ensemble des acteurs industriels et publics bénéficierait de l'enregistrement des essais, mais aucun acteur, pris individuellement, n'a intérêt à le faire. Il appartient donc au gouvernement de jouer son rôle pour, en jargon économique, « internaliser l'externalité ».

Certains pourraient croire que cette absence de compétition est nuisible. Cette impression est trompeuse. L'oligopole dont bénéficieront les acteurs s'arrêtera à l'expiration du brevet et de l'éventuel Certificat Complémentaire de Protection. Les génériques ou biosimilaires seront des concurrents parce que leurs coûts de développements sont 10 à 100 fois plus faibles.

Il est vraisemblable d'imaginer que certains acteurs industriels aient des « squelettes dans leurs placards ». Si les problèmes d'efficacité n'apparaissent pas nécessairement avec le temps, ceux de sécurité finissent par émerger via les remontées de pharmacovigilance. Pour les anciennes molécules elles doivent dans la majorité des cas être génériques. Si une molécule venait à s'avérer moins efficace que la littérature ne le suggérait, la perte serait portée principalement par les fabricants de génériques, pas par le princeps.

Reste la question de l'éventuelle recherche de la responsabilité pour le princeps. L'enregistrement des essais et la publication de leurs résultats sont un enjeu majeur de santé publique. Le législateur devrait sanctionner l'absence d'enregistrement, l'absence de publication des résultats ou du rapport complet. L'article 94 du règlement n°536/2014 invite les Etats à le faire. Des sanctions éviteraient que le problème ne se perpétue. Une amnistie pénale serait à envisager pour que l'absence de transparence d'hier ne punisse pas les dirigeants qui souhaitent aujourd'hui y mettre fin.

Conclusion

Nous n'avons ici que touché la surface des problèmes liés aux essais cliniques en général et ceux liés à la suppression des résultats négatifs en particulier.

Les problèmes liés aux essais cliniques sont les plus étudiés des erreurs liées à la pratique scientifique. Les biais pouvant affecter les essais cliniques sont nombreux. Le meilleur moyen de les détecter est de donner un accès total, public au rapport d'étude clinique (CSR) qui contient le détail des méthodes et un résumé relativement détaillé des résultats. Un résumé seul, tel que présent dans la littérature, est insuffisant. La littérature omet souvent des informations méthodologiques cruciales (changement du critère d'investigation principal, analyses de sous-groupes, p-hacking, HARKing,...). Sans publication des CSR il est impossible de s'assurer de la validité d'une étude clinique.

Environ la moitié des résultats des essais réalisés n'ont jamais publié leurs résultats. Les essais dont les résultats sont négatifs tendent à rester dans l'ombre. La suppression des résultats négatifs laisse une image trompeuse de l'effet des traitements. Sans enregistrement préalable, il est impossible de découvrir l'existence de la distorsion, appelée biais de publication. De nombreuses solutions ont été annoncées mais toutes ont échouées.

Le règlement UE n°536/2014, lorsqu'il sera mis en place, imposera l'enregistrement préalable et l'accès aux résultats y compris au CSR. Cet enregistrement préalable rendra possible d'estimer la proportion d'essais non publiés, et donc d'en conclure la possible distorsion des données visibles. La publication obligatoire des résultats prévue par le règlement devrait éviter la suppression des résultats négatifs, qui, même en cas de méta-analyses et revue systématique, entraîne une vision erronée de la véritable efficacité et sécurité d'un traitement. La publication des CSR permettra de vérifier les informations méthodologiques cruciales.

Les mesures en faveur de la transparence divisent l'industrie pharmaceutique. Certains comme GSK, Boehringer et J&J montrent un leadership sur ce sujet. L'EMA a d'abord considéré les rapports d'essais cliniques comme secrets, puis confidentiels pour préserver l'anonymat des patients. L'EMA a ensuite été contrainte de divulguer les rapports d'essais cliniques. Cette divulgation a été contestée par certains industriels. En Février 2018, la CJUE a décidé que les rapports d'étude clinique ne bénéficient pas d'une présomption de confidentialité. Ils ne sont pas confidentiels dans leur globalité. Moyennant une censure ponctuelle d'informations sur les patients ou une occasionnelle information confidentielle,

la totalité du rapport doit être rendue publique. Cet accès public donne aux chercheurs les moyens d'une analyse critique de la qualité des recherches réalisées. De nombreuses initiatives et outils se développent pour auditer les pratiques de transparence et mieux quantifier l'étendue du problème de la suppression des résultats négatifs.

Références bibliographiques

- Angell M. (2018) [cité 22 sept 2018]; Opinion | Transparency Hasn't Stopped Drug Companies From Corrupting Medical Research. *The New York Times* [Internet]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2018/09/14/opinion/jose-baselga-research-disclosure-bias.html>
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. (1992); A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 268(2):240-8.
- Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. (2008); Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials Lond Engl*. 5(1):49-55.
- Bashir R, Bourgeois FT, Dunn AG. (2017); A systematic review of the processes used to link clinical trial registrations to their published results. *Syst Rev*. 6(1):123.
- Bender R, Lange S. (2001); Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*. 54(4):343-9.
- Birch DM, Cohen G. (2001) [cité 18 mai 2018]; How a cancer trial ended in betrayal. *baltimoresun.com* [Internet]. Disponible sur: <http://www.baltimoresun.com/balte.research24jun24-story.html>
- Boutron I, Ravaud P. (2018); Misrepresentation and distortion of research in biomedical literature. *Proc Natl Acad Sci*. 115(11):2613-9.
- Browne T. (2013) [cité 16 sept 2018]; Alltrials v the ABPI: a prescription for bad PR. *The Guardian* [Internet]. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/science/brain-flapping/2013/mar/04/alltrials-abpi-prescription-bad-pr>
- Chalmers I, Evans I, Thornton H, Glasziou P. 2011. *Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare*. 2^e éd. Pinter & Martin Limited;
- Chan A-W, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, et al. (2014); Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet Lond Engl*. 383(9913):257-66.
- Chiu K, Grundy Q, Bero L. (2017); « Spin » in published biomedical literature: A methodological systematic review. *PLoS Biol*. 15(9):e2002173.
- Commission européenne. juill 17, 2012. Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing directive 2001/20/EC [Internet]. 2012/0192 (COD). Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf
- Commission européenne. 2013. Technical guidance on the format of the data fields of result-related information on clinical trials submitted in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No

1901/2006Rechercher les traductions disponibles de ce lien [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf

Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. (1993); The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *Int J Cardiol.* 40(2):161-6.

Declaration d'Helsinki. 2013. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

Decullier E, Lhéritier V, Chapuis F. (2005); Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ.* 331(7507):19.

Desmet L, Venet D, Doffagne E, Timmermans C, Burzykowski T, Legrand C, et al. (2014); Linear mixed-effects models for central statistical monitoring of multicenter clinical trials. *Stat Med.* 33(30):5265-79.

DeVito N, Goldacre B. 2018 [cité 13 avr 2018]. Unreported Clinical Trial of the Week [Internet]. AllTrials. Disponible sur: <http://www.alltrials.net/news/unreported-clinical-trial-of-the-week/>

DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. (2018); FDAAA TrialsTracker: A live informatics tool to monitor compliance with FDA requirements to report clinical trial results. *bioRxiv.* :266452.

Dickersin K, Chalmers F. (2015); Thomas C Chalmers (1917–1995): a pioneer of randomised clinical trials and systematic reviews. *J R Soc Med.* 108(6):237-41.

DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. (2016); Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 47:20-33.

Dr Carl Heneghan, Pr Doug Altman, Dr Matthew Thompson, Dr Richard Lehman. (2012); Drug companies must come clean. *The Times* [Internet]. Disponible sur: <https://www.thetimes.co.uk/article/drug-companies-must-come-clean-rq6dxmmgt9s>

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. (1997); Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 315(7109):629-34.

Egger M, Smith GD. (1995); Misleading meta-analysis. *BMJ.* 310(6982):752-4.

EMA. 2014 [cité 16 sept 2018]. European Medicines Agency - - Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014 [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=wc0b01ac058004d5c1

- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. (2010); Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 341:c4737.
- George SL, Buyse M. (2015); Data fraud in clinical trials. *Clin Investig*. 5(2):161-73.
- Godlee F. (2012); Clinical trial data for all drugs in current use. *BMJ*. 345:e7304.
- Goldacre B. 2012. *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients*.
- Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, et al. (2018); Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*. 362:k3218.
- Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, Dale A, Milosevic I, Slade E, et al. 2016 [cité 13 avr 2018]. The COMPare Trials Project [Internet]. COMPare. Disponible sur: <http://compare-trials.org>
- Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. (2011); Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. *JAMA*. 305(17):1786-9.
- Hampton J. (2015); Therapeutic fashion and publication bias: the case of anti-arrhythmic drugs in heart attack. *J R Soc Med*. 108(10):418-20.
- Harvard Medical School. 2018 [cité 22 sept 2018]. Marcia Angell - Center for Bioethics [Internet]. Disponible sur: <http://bioethics.hms.harvard.edu/person/faculty-members/marcia-angell>
- Hawkes N. (2018); European drug agency wins victory over drug companies that wanted to withhold data. *BMJ*. 360:k604.
- Hedin RJ, Umberham BA, Detweiler BN, Kollmorgen L, Vassar M. (2016); Publication Bias and Nonreporting Found in Majority of Systematic Reviews and Meta-analyses in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg*. 123(4):1018-25.
- Horton R. (2006a); Expression of concern: non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer. *Lancet Lond Engl*. 367(9506):196.
- Horton R. (2006b); Retraction--Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet Lond Engl*. 367(9508):382.
- House of Commons. 2012. Committee to inquire into clinical trials and disclosure of data [Internet]. parliament.uk. Disponible sur: <https://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/science-and-technology-committee/news/121213-clinical-trials-inquiry-announced/>
- House of Commons. 2013. Report published on National Institute for Health and Clinical Excellence [Internet]. Disponible sur:

<https://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/health-committee/news/13-01-15/>

Hrachovec JB, Mora M. (2001); Reporting of 6-Month vs 12-Month Data in a Clinical Trial of Celecoxib. *JAMA*. 286(19):2398-400.

Ioannidis JPA, Trikalinos TA. (2007); The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 176(8):1091-6.

JO de l'UE. (2012); Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006. *Off J Eur Union* [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf

Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. (2002); Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*. 324(7349):1287-8.

LaMattina J. [cité 22 sept 2018]. Harvard Professor's Attack On Pharma's Clinical Trials Is Absurd [Internet]. Forbes. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2018/09/18/harvard-professors-attack-on-pharmas-clinical-trials-is-absurd/>

Lancet. (2004); Is GSK guilty of fraud? *Lancet Lond Engl*. 363(9425):1919.

Lane S. (2013); Why the data on all drug trials must be released. *The Guardian* [Internet]. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2013/sep/17/drug-trials-data-released>

Lane S. 2016 [cité 13 avr 2018]. The hidden side of clinical trials [Internet]. TEDxMadrid; Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=-RXrGLolGec&feature=youtu.be>

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003); Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 326(7400):1167-70.

Lichtenstein DR, Wolfe MM. (2000); COX-2—Selective NSAIDs: New and Improved? *JAMA*. 284(10):1297-9.

Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. (2009); Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 302(9):977-84.

Médiateur de l'UE. 2010. Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency [Internet]. ombudsman.europa.eu. Disponible sur: <https://www.ombudsman.europa.eu/en/summary/en/5646>

Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. (2018) [cité 26 sept 2018]; Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food

- and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med* [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2702287>
- Munch T, Dufka FL, Greene K, Smith SM, Dworkin RH, Rowbotham MC. (2014); RReACT goes global: perils and pitfalls of constructing a global open-access database of registered analgesic clinical trials and trial results. *Pain*. 155(7):1313-7.
- OMS. 2015. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. Disponible sur: http://www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf
- OMS. 2017. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
- OMS. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1) [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>
- O'Reilly Emily. 2014 [cité 28 août 2018]. European Ombudsman [Internet]. Disponible sur: <https://www.ombudsman.europa.eu/en/letter/en/54347>
- Powell-Smith A, Goldacre B. (2016); The TrialsTracker: Automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions. *F1000Research*. 5:2629.
- Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. (2012); Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 344:d7373.
- Rang H. (2013); Bad Pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. *Br J Clin Pharmacol*. 75(5):1377-9.
- Rasi G. 2014. Response letter to Sile Lane about the EMA draft policy on proactive publication of and access to clinical trial data. [Internet]. Disponible sur: <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2014/06/2014-05-06-Letter-to-Dr-Sile-Lane-AllTrials-Campaign-EMA-draft-policy-on-CT-data.pdf>
- Rayhill ML, Sharon R, Burch R, Loder E. (2015); Registration status and outcome reporting of trials published in core headache medicine journals. *Neurology*. 85(20):1789-94.
- Rennie D. (2004); Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 292(11):1359-62.
- Rennie D, Chalmers I. (2009) [cité 30 août 2018]; Exposing the dangers to patients of medical reviews and textbooks that ignore scientific principles. *James Lind Libr* [Internet]. Disponible sur: <http://www.jameslindlibrary.org/articles/exposing-the-dangers-to-patients-of-medical-reviews-and-textbooks-that-ignore-scientific-principles/>
- Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. (2009); Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med*. 6(9):e1000144.

- Safer DJ. (2002); Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis.* 190(9):583-92.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. (2000); Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 284(10):1247-55.
- Simes RJ. (1986); Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 4(10):1529-41.
- Simmonds M. (2015); Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. *Syst Rev.* 4:24.
- Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. (2010); Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess Winch Engl.* 14(8):iii, ix-xi, 1-193.
- Staa T-P van, Leufkens HG, Zhang B, Smeeth L. (2009); A Comparison of Cost Effectiveness Using Data from Randomized Trials or Actual Clinical Practice: Selective Cox-2 Inhibitors as an Example. *PLOS Med.* 6(12):e1000194.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. (2008); Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 358(3):252-60.
- Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. (2009); Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med.* 361(20):1963-71.
- Zarin DA, Tse T. (2008); Moving Towards Transparency of Clinical Trials. *Science.* 319(5868):1340-2.
2013. European Medicines Agency launches a new version of EudraCT [Internet].
<http://www.ema.europa.eu>. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fnews_and_events%2Fnews%2F2013%2F10%2Fnews_detail_001918.jsp
2014. InterMune v EMA [Internet]. Disponible sur:
<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=152979&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=82640>
- Portail d'information de la Commission européenne sur la réglementation européenne essais cliniques. : https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en
- Jeu en ligne conçu par *The Economist* illustrant les biais de publication :
<http://www.alltrials.net/clinical-trial-publication-game-from-the-economist/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ROUSSEL Baptiste

La transparence des essais cliniques de médicaments et le règlement UE n°536/2014.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 84 p.

RESUME

Les médicaments sont évalués par des essais cliniques. Mais un essai clinique ne garantit pas que le test soit adéquat. Il existe de nombreuses façons de biaiser un essai clinique. Si les résultats d'essais ont pendant longtemps été rapportés dans la littérature médicale, quelques scandales en ont montré les limites.

Les professionnels de santé ne peuvent pas lire toute la littérature. Ils se basent sur des synthèses. Mais ces synthèses peuvent être biaisées par la publication sélective des résultats les plus favorables. Ces pratiques entraînent une impression optimiste de l'efficacité et de la sécurité des traitements.

Le règlement UE n°536/2014 devrait résoudre ces failles en imposant l'enregistrement de chaque essai avant son commencement, la publication des résultats 1 an après la fin de l'essai et la publication du rapport complet de l'étude clinique 1 mois après l'obtention de l'AMM rendant ainsi publics les détails des méthodes et résultats.

Le sujet de la transparence des essais cliniques est en pleine évolution. Des outils informatiques ont été développés pour alerter lorsqu'un problème est identifié avec une étude, quantifier l'étendue du problème, auditer les pratiques, pointer du doigt les mauvais acteurs et surtout permettre de prendre en compte l'aspect transparence pour juger de la fiabilité des informations efficacité/coût lors de négociation de prix ou de remboursement. Les questions de transparence divisent l'industrie. Le secret des affaires et la protection de données de santé ont été invoqués devant le médiateur de l'UE puis la CJUE pour faire obstacle à la publication de documents. La transparence reste un sujet en maturation.

MOTS CLES : Transparence - Médecine basée sur des données probantes - Fiabilité des résultats - Fraude - Résultats négatifs - Publication sélective – Règlement UE n°536/2014

JURY

Président : Mme CONCE-CHEMTOB Marie-Catherine, Maître de Conférences

Membres : Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

Mme GARNIER Valérie, docteur en pharmacie, membre de la Commission de Transparence de la HAS

DATE DE SOUTENANCE : 16 Octobre 2018