INFORMATION OUINFLUENCE



Ce que les professionnels de santé doivent savoir du marketing de l'industrie pharmaceutique dans l'Union Européenne.

Information ou influence Ce que les professionnels de santé doivent savoir du marketing de l'industrie pharmaceutique dans l'Union Européenne
Cette publication est une traduction du document «Fact or Fiction? What Healthcare Professionals Need to Know about Pharmaceutical Marketing in the European Union» publié en 2016 par Health Action International. La traduction a été menée de manière collaborative par des bénévoles proches du collectif d'étudiants en médecine La Troupe du RIRE.
ien court vers la publication originale (.pdf) : http://bit.ly/fact-or-fiction
Ce document est sous licence Creative Commons Internationale Non Commerciale 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
Source de l'image de la première page : http://a-t-o-m-i-c.tumblr.com/

Préface	Page 4
Introduction	Page 6
La promotion au cours du cycle de vie d'un produit pharmaceutique	Page 8
Une véritable innovation ou simplement du marketing ?	
Marketing pharmaceutique	Page 14
Les stratégies de promotion utilisées par les groupes pharmaceutiques	
Qu'est ce qui protège les professionnels de santé des pratiques non-éthiques des indus- tries pharmaceutiques ?	Page 38
Le cadre législatif européen Les codes de bonne conduite des industriels Pourquoi l'autorégulation ne fonctionne pas	
Conflits d'intérêts	Page 46
Le changement commence avec vous Meilleurs pratiques de prescription	
Annexe : liens et contacts utiles	Page 50
Bibliographie	Page 53

Préface

Les professionnels de santé sont fortement exposés aux activités marketing de l'industrie pharmaceutique. Plusieurs études montrent que l'exposition à l'information provenant des laboratoires pharmaceutiques ne conduit pas à une amélioration de la prescription. Au contraire, cela peut nuire à l'objectivité de la prescription et au professionnalisme des prescripteurs (Wazana, 2000; Norris et al., 2005; WHO & HAI, 2009; Spurling et al., 2010).

La formation sur les activités de promotion pharmaceutique peut modifier les connaissances et les attitudes des étudiants, ce qui aide à contrecarrer l'influence des pratiques promotionnelles (Norris et al., 2005; Carroll et al., 2007; Lea et al.,2010). Les professionnels de santé sont au contact des activités de promotion des laboratoires dès leurs études.

Cependant, la plupart des étudiants en médecine ne vont pas recevoir une formation appropriée pour répondre de manière critique à la promotion pharmaceutique (Mintzes, 2005; Mansield et al., 2006; Austad et al., 2011). Ainsi, de nombreux praticiens ne sont pas préparés à affronter des situations difficiles sur le plan éthique, qui ont des conséquences sur l'objectivité de leurs prescriptions et de leurs conseils aux patients.

Un sondage réalisé en France auprès d'étudiants en médecine montre que 85,2% des étudiants interrogés (n=2,101) ont indiqué se sentir mal informés sur les conflits d'intérêts issus d'interactions avec l'industrie pharmaceutique (Etain et al., 2014).

La capacité d'identifier les activités promotionnelles des laboratoires et de saisir leur impact sur l'exercice de la médecine est une condition pour l'exercice d'une analyse critique.

Ne pas aider les futurs professionnels de santé à développer ces compétences peut les conduire à confondre une information biaisée avec des faits et à prescrire des traitements particuliers alors que d'autres options devraient être envisagées.

Ce guide et les ateliers associés sont développés pour aborder ce sujet en donnant un aperçu des pratiques de l'industrie pharmaceutique et les défis éthiques qu'ils posent.

Objectifs pédagogiques

- Identifier et évaluer les méthodes employées dans les activités de promotion de l'industrie pharmaceutique.
- Comprendre l'impact des techniques de promotion pharmaceutique sur la pratique clinique et la santé publique.
- Comprendre le cadre réglementaire de l'Union Européenne (UE) pour la promotion pharmaceutique et le problème posé par l'auto-régulation.
- Fournir une vision critique des activités promotionnelles de l'industrie pharmaceutique afin de garantir une médecine basée sur des preuves.

Ce guide et ses ateliers se basent sur l'ouvrage Comprendre et Répondre à la Promotion Pharmaceutique : un Guide Pratique, produit par Health Action International, en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2009.

Les exemples utilisés dans cette publication ne prétendent pas à l'exhaustivité, ils sont fournis pour favoriser la compréhension des stratégies de l'industrie pharmaceutique et servir de ressources en tant qu'études de cas.



Introduction

Les médicaments sont une modalité essentielle du système de santé. Toutefois, leurs effets, bénéfiques ou négatifs, et leur coût doivent toujours être considérés à la lumière des alternatives thérapeutiques, dont celle qui consiste à s'abstenir de tout traitement médicamenteux. Ainsi, la meilleure qualité de soin repose sur des preuves et sur la responsabilité des professionnels. Un usage raisonné des médicaments est crucial pour assurer la sécurité des patients et la viabilité des systèmes de santé.

Les entreprises pharmaceutiques jouent un rôle important dans la production de médicaments. Cependant, elles ont également l'obligation envers leurs actionnaires de maximiser les profits et les retours sur investissement. Compte tenu de l'importance des enjeux de rentabilité, l'industrie pharmaceutique a de toute évidence un intérêt financier à influencer la façon dont les médicaments sont prescrits et distribués aux patients. Les entreprises disposent de divers moyens de promotion de leurs produits afin d'augmenter leurs profits.

Les prescripteurs et les distributeurs de médicaments jouent un rôle essentiel de gardefou dans le système de santé. C'est pour cette raison précise qu'ils sont généralement la cible principale des activités promotionnelles de l'industrie. La publicité et la promotion sont un phénomène auquel les professionnels de santé sont confrontés tous les jours. Mais, contrairement à d'autres produits de consommation, la promotion de médicaments pose des enjeux éthiques de premier plan.

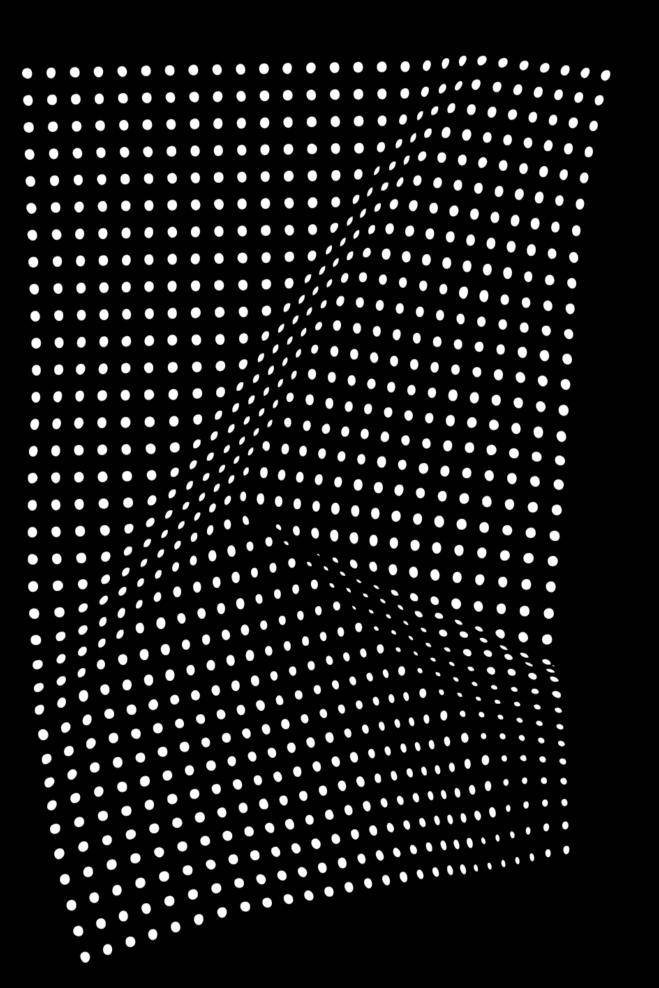
Les activités de promotion marketing de l'industrie pharmaceutique soulèvent trois enjeux majeurs :

- Un impact négatif sur la santé des individus et, potentiellement, celle de leurs familles et des communautés auxquelles ils appartiennent.
- L'érosion de la confiance des patients envers les professionnels de santé

- qui ne leur apparaissent plus comme indépendants et pratiquants une médecine basée sur la preuve scientifique dans le seul but de protéger au mieux leurs intérêts.
- Un impact négatif sur les coûts et la viabilité des systèmes de santé.

Le cadre légal qui régule l'industrie pharmaceutique devrait permettre de garantir que les intérêts commerciaux ne prennent pas le pas sur les intérêts des soins cliniques dispensés aux patients et à la société dans son ensemble. Cependant, trop souvent, les dispositifs de régulation ne parviennent pas à empêcher la distribution d'une information trompeuse. Les lois sur la promotion pharmaceutique ne sont pas assez restrictives et reposent trop souvent sur le principe d'autorégulation concernant la surveillance des activités promotionnelles. Les codes de conduite produits par l'industrie pharmaceutique pour s'autoréguler ne sont pas assez dissuasifs.

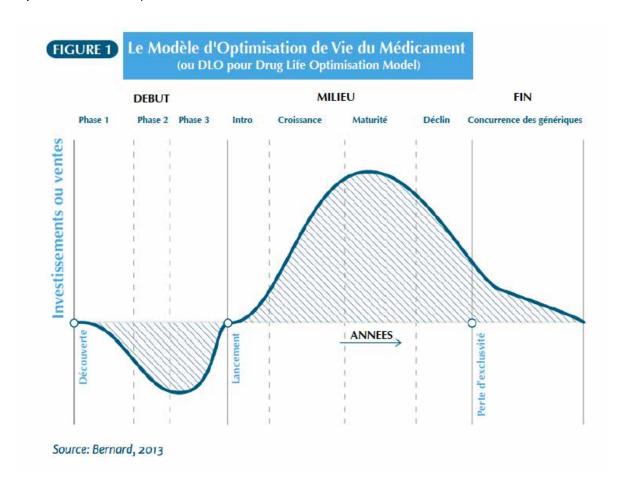
De plus en plus, la responsabilité incombe aux professionnels de santé pour se frayer un chemin à travers l'écrasante quantité de matériel promotionnel produit par l'industrie et pour évaluer les thérapies et les médicaments mis sur le marché. Cerner les enjeux et les mécanismes promotionnels spécifiquement créés pour influencer le système de décision des professionnels de santé est un enjeu central pour préserver une pratique clinique éthique.



La promotion au cours du cycle de vie d'un produit pharmaceutique

La stratégie marketing de la plupart des biens de consommation a pour objectif de maximiser les profits en augmentant le volume des ventes. La plupart des entreprises ont recours à une méthodologie standardisée du cycle de vie d'un produit se concentrant sur l'introduction, la croissance, la maturité et le déclin d'un produit pour maximiser le profit.

Toutefois, comme la Figure 1 l'illustre, les stratèges de l'industrie pharmaceutique estiment qu'un cycle de vie plus long, organisé autour de trois phases distinctes, serait plus adapté : Le Modèle d'Optimisation de Vie du Médicament (MOVM ou DLO en anglais pour Drug Life Optimisation Model).



Contrairement à l'approche traditionnelle, le modèle MOVM intègre la planification du développement initial. D'après le consultant pharmaceutique spécialiste de la concurrence, Stan Bernard, « les lancements de produits réussis reposent essentiellement sur les années de pré-lancement, habituellement au cours des phases cliniques II et III » (2013). Les défenseurs du MOVM arguent que cette approche permet aux entreprises « de planifier et d'exécuter beaucoup plus tôt les activités de pré-lancement afin de positionner le produit et de provoquer l'intérêt et la demande des personnes concernées. De plus, cela permet à l'équipe en charge du lancement commercial d'anticiper des contrelancements, ainsi que des pré-positionnements de marques et une communication défavorable de la part des concurrents. »

L'un des points les plus préoccupants de ce modèle est que les essais cliniques sponsorisés par l'industrie sont réduits à de simples outils marketing. Les entreprises sont souvent critiquées pour leur propension à favoriser la publication d'études à résultats positifs et à sélectionner les résultats des dites études afin de faire paraître la thérapeutique étudiée plus attrayante. On peut citer quelques exemples bien connus comme les rapports d'études erronés sur les antidépresseurs, les antiarythmiques de classe I et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (McGauran et al., 2010 ; Gøtzsche, 2011; Gagnon, 2012; Le Noury et al., 2015). Des cas comme le Tamiflu® (oseltamivir) illustrent la façon dont l'absence de transparence des données des essais cliniques et le partage sélectif des informations influencent le positionnement du produit, et l'impact que cela peut avoir sur la santé publique (voir Encadré 1).

L'approche MOVM incite également les entreprises pharmaceutiques à abandonner l'idée que le soutien au produit devrait décliner une fois le brevet expiré, mais encourage plutôt à initier la planification d'un générique compétitif avant-même le lancement d'une marque sur le marché. Parmi les stratégies proposées afin de maximiser la rentabilité tout au long du cycle de vie du médicament, on retrouve l'utilisation d'outils réglementaires et légaux, des modifications de la fabrication, de distribution et de formulation, des stratégies de fusions-acquisitions, de relations publiques et de plaidoyer concernant la réputation des personnes intéressées.

FIGURE 2

Une publicité Farmaindustria, l'association des industries pharmaceutiques d'Espagne, concernant les médicaments de marques.

Cette publicité par Farmaindustria incite à la consommation de médicaments princeps (de marque) plutôt que des génériques. Elle illustre un médicament de marque. La légende signifie : en choisissant un médicament de marque, vous ne faîtes pas seulement le choix d'un médicament correspondant parfaitement à vos besoins vous obtenez beaucoup plus. En choisissant une marque, vous marquez votre soutien pour la recherche de nouveaux médicaments, pour le développement de la science et votre adhésion à la thérapeutique. En plus, c'est le même prix. Choisissez une marque. Les mots sortant de la bouteille : recherche, responsabilité coopérative, facilement reconnaissable. confiance, standards de haute-qualité, adhésion, progrès thérapeutique et développement scientifique.



ENCADRE 1 Le Cas du Tamiflu

Le cas du Tamiflu® (oseltamivir) est un exemple bien connu de biais associé au rapport et illustre l'impact négatif d'un manque de transparence des données d'essais cliniques sur la santé publique.

Le Tamiflu® a été largement recommandé en 2009 durant l'épisode de pandémie de grippe. Le Département de la Santé et des services à la personne, le Comité Consultatif sur les Vaccinations (en charge des recommandations du Centre pour le contrôle et la prévention des maladies) aux Etats-Unis, l'Organe de contrôle des produits thérapeutiques de l'Australie et l'Agence Européenne des Médicaments ont tous vanté le Tamiflu®, affirmant qu'il permettait de réduire les complications de la grippe (Doshi et al., 2012).

Les déclarations d'efficacité du Tamiflu® se référaient principalement à une méta-analyse sponsorisée par l'industrie datant de 2003. Cette revue rassemblait 10 essais cliniques randomisés menés durant la fin des années 90 par le producteur, Roche. L'analyse laissait entendre qu'un traitement par oseltamivir pour la grippe réduisait les complications secondaires et le taux d'hospitalisation (Gøtzsche, 2011; Doshi et al., 2012). Cela a incité les gouvernements du monde entier à faire de grandes réserves de ce médicament coûteux.

L'opinion concernant l'efficacité réelle du Tamiflu® a commencé à changer après une évaluation systématique réalisée en 2010 par des chercheurs indépendants du groupe Cochrane. L'inclusion dans cet examen de résultats cliniques qui n'avait jusqu'alors jamais été publiés (issus de document exhaustifs préparés par l'industrie pharmaceutique

en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché) fut cruciale afin d'en découvrir les vrais effets.

L'évaluation réalisée par les chercheurs de Cochrane concluait qu'il n'y a pas de preuve concrète d'une quelconque efficacité du Tamiflu® dans la prévention des complications de la grippe (en particulier les pneumonies bactériennes), ni dans la réduction du risque d'hospitalisation, ou du risque de décès. Les résultats suggéraient également un effet minime lorsque le Tamiflu® était utilisé en prophylaxie contre la grippe. D'après les auteurs, les faibles bénéfices relevés concernant l'amélioration symptomatique et l'absence d'efficacité dans la prévention des évolutions graves doivent être mis en perspective avec les effets secondaires du médicament (Jeferson et al., 2014).

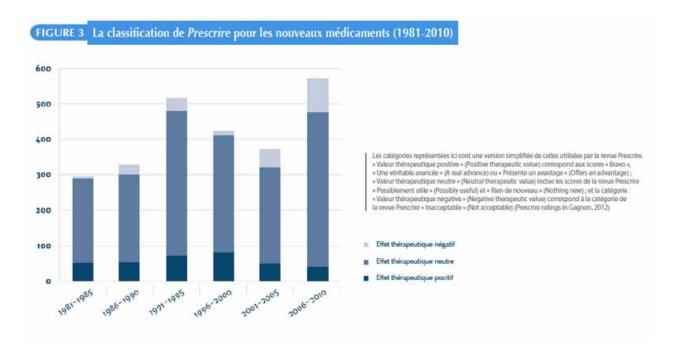
Cette évaluation indépendante a mis à jour une défaillance multisystémique concernant la capacité à rapporter exactement les données cliniques. Tandis que de multiples effets secondaires étaient mentionnés dans des essais non-publiés, ceux-ci ont été omis -voire réfutés- dans certaines des publications les plus citées. Dans certains cas, les études publiées ont également été identifiées comme rédigées par un auteur anonyme qui écrit pour un tiers (Cochrane, 2014; Loder et al., 2014).

Le cas du Tamiflu® est un bon exemple de l'ampleur des conséquences que le manque de transparence des données cliniques peut prendre, entraînant un risque accru de nuisance pour la population et incitant les systèmes de santé à gâcher des ressources en choisissant des options thérapeutiques coûteuses et inefficaces.

Une véritable innovation ou simplement du marketing?

La course à la commercialisation du prochain médicament "blockbuster" a longtemps dominé le modèle commercial pharmaceutique. Avec ce modèle, la production de véritables innovations a été limitée. La plupart des nouveaux projets se sont au contraire concentrés sur la création de médicaments « me too » (ayant un principe actif mimant celui d'une molécule déjà commercialisée dans les mêmes indications), dont les prix sont 20 à 40% supérieurs à ceux des produits existants, ciblant de larges groupes de population, et bénéficiant d'une forte représentation auprès des prescripteurs en tant que technologie de pointe (Gagnon, 2015).

La Figure 3 résume les notes attribuées par la revue indépendant française Prescrire, concernant la valeur thérapeutique des traitements pharmaceutiques ayant été commercialisés depuis 1981. Cette évaluation montre différentes tendances et suggère que la vaste majorité des médicaments n'apporte pas de progrès réel par rapport aux traitements existants.



Un médicament « blockbuster » est un terme utilisé pour décrire un médicament qui génère un revenu annuel mondial d'au moins 1 milliard de dollars US.

Un « me too » désigne un principe actif de structure comparable à d'autres médicaments déjà sur le marché, ayant le même mode d'action, mais sans preuve d'un avantage thérapeutique par rapport aux alternatives disponibles.

Un enquête lourde de révélations de la Direction Générale pour la Concurrence de la Commission Européenne montre qu'entre 2000 et 2007, les compagnies pharmaceutiques de médicaments princeps ont consacré en moyenne 17% du chiffre d'affaires issu des médicaments sur ordonnance à la recherche et au développement (R&D) à l'échelle mondiale. Les dépenses marketing correspondaient, elles, à 23% de ce même chiffre d'affaires (Commission Européenne, 2009). Cela met en évidence un intérêt plus fort pour les bénéfices commerciaux que pour le véritable progrès clinique.

Depuis la seconde moitié des années 2000, la mise en place d'un cadre réglementaire plus attrayant pour le développement des médicaments orphelins a favorisé un glissement des entreprises pharmaceutiques des blockbusters vers les « *niche busters* », focalisés sur une cible thérapeutique plus étroite et plus spécialisée. Ces médicaments de spécialité ne présentent souvent qu'une faible valeur thérapeutique ajoutée (Gagnon, 2015).

Le fait que de tels médicaments ne ciblent que de petits groupes d'individus dans la population est utilisé par les groupes pharmaceutiques pour en justifier les prix exorbitants. La rentabilité de ce modèle est mise en évidence par le fait que certains de ces « *niche busters* » sont parvenus au statut de « *blockbusters* ». L'une des principales inquiétudes concernant le modèle « *niche buster* » est qu'il augmente le risque d'utilisation horsprescription, ce qui permet d'étendre le marché des médicaments n'ayant été approuvés que pour des indications très précises (Gagnon, 2015 ; Gibson et al., 2015). Régulièrement, les entreprises pharmaceutiques encouragent des stratégies promotionnelles incitant à prescrire en dehors des recommandations établies.

ATELIER 1

Créez votre propre campagne de marketing

Divisez-vous en petits groupes (de 3 à 6 personnes) et créez un produit pharmaceutique répondant à un problème de santé spécifique. Préparez une présentation sur le cycle de vie de votre produit à l'intention de votre comité exécutif et présentez-là au reste du groupe.

- Quelles activités essentielles amorceriez-vous durant les phases de développement et d'essai clinique afin de maximiser les ventes futures de votre produit ?
- Quelles activités et quelles techniques utiliseriez-vous pour augmenter les ventes de votre produit une fois celui-ci sur le marché ?
- Comment comptez-vous protéger la part de marché de votre produit contre la concurrence, plus particulièrement une fois votre brevet expiré?
- À quel genre de retour sur investissement vos actionnaires peuvent-ils sattendre?



Marketing pharmaceutique

Le monde n'est qu'un grand marché. Nous sommes continuellement bombardés de messages commerciaux, et que l'on en soit conscient ou non, nombre d'entre eux nous influencent.

FIGURE 4 Marques célèbres



Les techniques de marketing traditionnelles concernent le produit, son prix, son placement (sa distribution) et sa promotion. Le positionnement est un concept plus récent ayant pour objet la façon dont un consommateur perçoit une marque ou un produit et comment l'esprit intègre et accepte ou refuse une nouvelle information en se basant sur ses connaissances et expériences précédentes.

ENCADRE 2

Le marketing est une question de perception, et non de produits

Le stratège en marketing Jack Trout, est surtout connu pour son concept de «positionnement», qui a révolutionné le marketing stratégique. Dans son livre publié en 2008, *In Search of the Obvious: The Antidote for Today's Marketing Mess*, Jack Trout émet l'idée que le marketing est une affaire de perception, et non de produits.

Il affirme que les faits sont une illusion - qu'il n'y a pas de meilleurs produits, seulement ce que le consommateur perçoit comme vrai. Le marketing consiste donc à comprendre et à s'adapter à la façon dont les perceptions se forment et à influencer ce qui est perçu comme vrai.

D'après Trout : «La vérité n'est ni plus ni moins la perception d'un expert. Et qui est l'expert ? Quelqu'un qui est perçu comme un expert aux yeux de quelqu'un d'autre.» Il donne l'exemple suivant : «Certains dirigeants du marché des sodas pensent que le marketing est une bataille de goût. En effet, Coca Cola a réalisé environ 200 000 tests de goût qui «prouvent» que la Nouvelle Formule Coca-Cola a un goût meilleur que le Pepsi-Cola. Ces tests ont également conclu que le Pepsi-Cola était meilleur que le Coca-Cola de la formule originale, désormais appelé Coca-Cola Classique. Mais qui gagne la bataille du Cola ? Les ventes du Cola «ayant le meilleur goût» arrivent en troisième position, tandis que le Cola ayant apparemment le pire goût arrive premier. On croit ce que l'on veut croire. On apprécie ce que l'on veut apprécier. Le marketing des sodas est une bataille de perception, non de goût.»

Il suffit de prendre l'exemple ci-dessus et d'y remplacer le goût par l'efficacité des médicaments pour se rendre compte que les médicaments se vendant le plus sont peut-être ceux bénéficiant de la plus forte campagne marketing - et non les plus efficaces.

Les médicaments ne sont pas de simples biens de consommation. Il s'agit de substances ayant des répercussions sur la sécurité des patients qui les prennent le plus souvent en suivant les recommandations d'un professionnel de santé. Ce sont également des produits subventionnés (de façon plus ou moins importante) par les gouvernements de l'Union Européenne. En 2012, les dépenses dans le milieu pharmaceutique représentaient 20% des dépenses totales de santé de l'UE, en troisième position après les frais de prise en charge des patients en hôpital et en ville (OCDE, 2014).

Les prescripteurs et les distributeurs jouent un rôle fondamental dans l'utilisation rationnelle des médicaments. Pour les industries pharmaceutiques, ils jouent souvent un rôle clé en matière de rentabilité.

En tentant d'influencer les habitudes de prescription, les industries pharmaceutiques exploitent certaines caractéristiques inhérentes aux professionnels de santé:

1. Les professionnels de santé sont motivés par «un meilleur soin pour le patient».

La préoccupation principale des professionnels de santé est le patient. Ils ont la responsabilité à la fois éthique et fiduciaire de placer les intérêts et le soin du patient avant tout. De ce fait, si on souhaite présenter quoi que ce soit à un professionnel de santé dans un but commercial, il faut que ce soit dans l'optique d'améliorer la prise en charge du patient.

2. Les professionnels de santé ont peu de temps.

Des cabinets pleins à craquer, des listes d'attente et des courriers à foison : les professionnels de santé ont de moins en moins de temps. Ils sont avides d'informations rapidement assimilables, répondant à des critères fondés sur des faits. Il peut s'agir d'aidemémoires décisionnels, se basant sur une information contenue dans des déclarations claires, concises, validées par des pairs, et joliment emballées.

3. Les professionnels de santé respectent les procédés scientifiques et leurs résultats.

Les cliniciens sont des scientifiques. Ils ont besoin de comprendre le raisonnement scientifique et les interprétations des données pour prescrire un produit. En présentant des données scientifiques dans des démarches promotionnelles, l'industrie pharmaceutique établit une relation de confiance et une crédibilité pour son produit. Mais souvent cette information ne fournit pas une vision complète des effets du médicament.

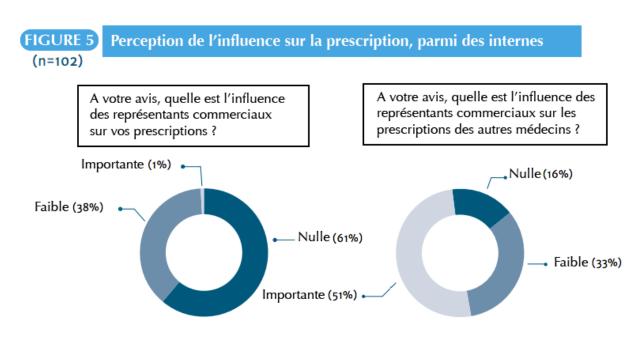
4. De nombreux professionnels de santé sont submergés par la multiplicité et la facilité d'accès des produits.

Le déluge continu de nouveaux produits sur le marché a depuis longtemps compliqué la capacité des professionnels de la santé de rester au courant des nouvelles options thérapeutiques disponibles (Podolsky & Greene, 2008). Dans le même temps, Internet fournit 24 heures sur 24 une source globale d'information aux patients et à leur entourage,

ce qui leur permet de chercher le produit le plus récent et le meilleur. Cela se traduit souvent par des demandes aux professionnels de santé pour des traitements précis. En outre, la promotion des médicaments 'me-too' complique ce phénomène. Les professionnels de santé étant confrontés à l'augmentation des options de prescription et de soin pour un même diagnostic, c'est souvent la campagne marketing la plus importante qui l'emporte.

5. De nombreux professionnels de la santé pensent qu'ils ne sont pas influencés par la promotion pharmaceutique, mais que leurs collègues le sont.

Croire que seuls les autres sont abusés par les techniques de marketing est un trait de caractère que les psychologues qualifient d'«illusion d'invulnérabilité unique» (Sagarin et al.,2002).



Source: Stenman et al., 2001

Cette attitude s'observe également chez les étudiants en médecine. Une étude réalisée en 2012 auprès de 1.038 étudiants en médecine dans 8 hôpitaux universitaires allemands a montré que 24,6% des interrogés croyaient que des cadeaux influenceraient leur prescription, tandis que 45,1% d'entre eux pensaient que ces cadeaux influenceraient la prescription de leurs camarades (Lieb & Koch, 2013). La figure 5 montre des résultats semblables dans une autre étude.

ENCADRE 3

Commencer par admettre que l'on est humain

Les professionnels de santé ignorent tout des techniques de manipulations issues de la psychologie sociale et ne vont pas tenter d'éviter les conflits d'intérêt latents. Un optimisme si irréaliste - à savoir la croyance qu'on est moins sujet à un risque spécifique que l'un de ses pairs - est indépendant de l'âge, du sexe et du groupe éducationnel ou occupationnel (Sah & Fugh-Berman, 2013).

Le premier pas vers l'évaluation critique des activités de promotion est la compréhension et l'acceptation de la vulnérabilité individuelle aux préjugés subconscients.

Les stratégies de promotion utilisées par les groupes pharmaceutiques

Les groupes pharmaceutiques utilisent ce que l'on appelle une approche 'multi-canal' pour garantir que les professionnels de la santé reçoivent de sources d'informations différentes le même message sur des produits (voir Figure 6). Seule la compréhension des techniques utilisées permet d'évaluer ces messages et d'y répondre de façon appropriée.

FIGURE 6 Stratégies de promotion déployées par l'industrie pharmaceutique pour influencer la perception du produit



La description de ces stratégies et leurs implications pour les praticiens sont décrites ci dessous :

1. VENTE BASEE SUR LE RELATIONNEL

Au contraire des techniques de vente traditionnelles, la vente basée sur le relationnel est une technique vouée à construire une relation durable avec des clients - dans ce cas précis entre professionnels de la santé et groupes pharmaceutiques. Cette stratégie emploie la théorie de la psychologie sociale afin de cultiver une relation positive et de favoriser le développement de la confiance et la loyauté.

A. Les vendeurs

Une des techniques les plus performantes pour développer des relations qui influencent la prescription est le contact du vendeur en face en face, ou tel que communément appelé dans l'industrie pharmaceutique : la 'visite médicale' effectuée par une 'délégué médical'. En réalité ces vendeurs sont hautement formés aux techniques de persuasion et d'influence - il n'y a pas de place pour la coïncidence ou l'impréparation.

« C'est à moi de déterminer quel est le prix du médecin. Pour certains c'est un dîner dans les meilleurs restaurants, pour d'autres c'est suffisamment d'arguments convaincants pour leur permettre de prescrire en toute confiance, et pour d'autres, c'est mon attention et mon amitié... mais fondamentalement, tout est à vendre et tout est un échange ».

— Shahram Ahari, ex-délégué médical pour l'industrie pharmaceutique (Fugh-Berman & Ahari, 2007)

Les interactions surviennent dans des cadres formels et informels. Par exemple, des délégués participent et interviennent lors de conférences et de cours magistraux. Ils visitent également les hôpitaux, les pharmacies, et les cabinets de médecine générale. L'exposition commence dès la période universitaire. Un sondage de 2010 effectué parmi les étudiants de l'Ecole de Médecine de Goettingen en Allemagne indiquait que la proportion d'étudiants ayant eu un contact direct avec un représentant commercial passait de 21% en première année à 77% en dernière année (Jahnke et al., 2014). De là même manière, un autre sondage montrait que 74% des étudiants norvégiens interrogés avaient eu un contact avec l'industrie pharmaceutique, sous la forme d'une réunion ou d'une conversation incluant un représentant commercial (Lea et al., 2010).

En France, une étude menée entre 2009 et 2010 sur 179 médecins de la région Bretagne, montrait une corrélation statistiquement significative entre le nombre de rencontres entre un médecin et un délégué pharmaceutique et le nombre et le coût de leurs prescriptions. L'étude indique que les médecins ayant rencontré le plus souvent les représentants étaient les plus enclins à prescrire un médicament servant les intérêts commerciaux des entreprises plutôt que l'intérêt supérieur du patient.

Source: Foisset, 2012

Nombre de professionnels de santé indiquent se baser sur les délégués commerciaux pour se tenir à jour sur les médicaments les plus récents, ce qui est problématique. Certains

incluent même les représentants commerciaux et la littérature promotionnelle dans les sources principales d'information (Norris et al., 2013). Cela pose un problème majeur, car les données exposées par les représentants commerciaux se révèlent être incomplètes et biaisées en faveur des produits représentés (Othman et al., 2010; Mintzes et al., 2013). L'étude de Mintzes et de ses collègues, qui recensait l'information délivrée aux médecins (n=255) aux cours des visites commerciales au Canada, aux Etats-Unis, et en France, révélait que moins de 2% des 1692 promotions centrées sur un médicament incluaient les «informations de sécurité minimum requises»¹. Même en France, où la régulation de la promotion pharmaceutique est plus sévère, l'information relative aux effets indésirables sévères était rare, et les représentants commerciaux y vantaient plus souvent la sécurité sans argument. Malgré le manque d'information sur les effets négatifs, dans de nombreux cas, les médecins estimaient l'information de bonne qualité et exprimaient leur intention de prescrire la molécule. Alors que les professionnels de santé se pensent protégés des activités promotionnelles, la raison principale pour laquelle les industries pharmaceutiques investissent dans la visite médicale reste quil est prouvé quielle augmente les ventes. En réalité, les entreprises utilisent des «courbes de réponse» afin de suivre l'impact différentiel des multiples stratégies promotionnelles sur les ventes d'un médicament précis, modulant leurs techniques afin de cibler les bons médecins, avec le bon message, à la bonne fréquence et avec le canal optimal (Sah & Fugh-Berman, 2013).

Les données concernant le manque d'information fiable de la part des représentants commerciaux laissent penser que les professionnels de santé devraient se dispenser de telles interactions. Toute affirmation relative au profil thérapeutique des médicaments fournie par un visiteur médical devrait être confrontée aux données des régulateurs. Utiliser des sources d'informations indépendantes permet également d'améliorer sa compréhension des effets d'un traitement.

B. Les cadeaux

La distribution de cadeaux par les laboratoires pharmaceutiques aux professionnels de santé commence dès leur formation universitaire. Les étudiants peuvent ainsi recevoir des repas, des conférences et des activités sociales sponsorisées, des livres, des sacoches, des stéthoscopes et autres objets utiles à la pratique médicale (Lieb & Koch, 2013; Jahnke et al., 2014). Ces faveurs envers les professionnels de santé ont pour but d'influencer indirectement la formation médicale (clinique et scientifique) et les décisions thérapeutiques.

Plus le cadeau est détourné, plus le professionnel de santé est susceptible de nier l'influence de ce cadeau sur sa pratique. Toutefois, **tout cadeau entraîne un sentiment de redevabilité et flatte l'égo, ce qui influence négativement les habitudes de prescription** (Sah & Fugh-Berman, 2013; Smith et al., 2013). Une étude par Brennan et al. (2006) confirme que le besoin de retourner la faveur, même lorsqu'il s'agit de

Par «informations de sécurité minimum requises» les auteurs font référence au cas où le représentant commercial cite au moins une indication approuvée ET un effet indésirable sévère ET un effet indésirable bénin commun ET une contre-indication et AUCUNE utilisation hors-autorisation et AUCUNE affirmation de sécurité infondée (par exemple « ce médicament est sans danger»).

petits cadeaux, confère une forte influence sur le comportement du receveur. Souvent inconsciemment, cela affecte l'objectivité, faisant reconsidérer l'information et les choix à la lumière du cadeau.

De même, une étude de 2009 portant sur des étudiants en médecine a montré que l'exposition à de petits objets promotionnels de laboratoires pharmaceutiques pouvait influencer la perception implicite des produits commercialisés (Grande et al., 2009). Les auteurs de cette étude ont également observé une inversion de ce phénomène quand des règles plus restrictives sont instaurées et quand le comportement est plus critique vis-à-vis du marketing pharmaceutique dès la formation.

Des études ont montré que les faveurs des industries concernées sont associées à des schémas de prescription en désaccord avec des recommandations basées sur des preuves, une diminution de la prescription de génériques, une augmentation des coûts en médicaments et des demandes biaisées d'ajout aux listes de médicaments des hôpitaux. Source : Smith et al., 2013

La distribution de cadeaux est interdite dans de nombreuses professions afin d'éviter des interférences incompatibles. Le fait que cette pratique soit tolérée dans certains domaines ne la rend pas éthique - et les professionnels de santé devraient s'en méfier.

2. INFORMATION ET SENSIBILISATION AU PRODUIT

Une des stratégies clef des laboratoires pharmaceutiques est de s'assurer que les professionnels de santé connaissent l'existence de leur produit, disposent de données sur les bienfaits de leur produit, et peuvent le tester facilement.

A. Recommandations à la pratique clinique

Les recommandations ont pour but d'aider les professionnels de santé à prendre des décisions thérapeutiques basées sur la preuve. Cependant, des conflits d'intérêts entre les sponsors et les auteurs de recommandations ont transformé nombre de celles-ci en outil de marketing des entreprises pharmaceutiques (Lenzer et al., 2013). Une étude de Bindsley et al. (2013) s'est intéressée aux conflits d'intérêt parmi les auteurs (n=254) de 45 recommandations à la pratique clinique traitant de traitements médicamenteux issues de 14 sociétés médicales spécialisées danoises. La recherche a révélé que 53% des auteurs faisaient l'objet d'un conflit d'intérêt, et que 43 des 45 recommandations étaient signées par au moins un auteur ayant un conflit d'intérêt². Une seule des 45 recommandations listait les conflits d'intérêt de ses auteurs. Le conflit le plus fréquent était d'être consultant, membre d'un comité consultatif ou employé d'une société. La méthodologie de rédaction des recommandations était explicitée dans 10 (22%) des documents et seulement 27 (60%) incluaient les références dans le texte.

Les conflits d'intérêts sont notés comme existants si les auteurs présentent un lien avec une entreprise remontant jusqu'à 3 ans avant la publication. Les auteurs de l'étude ont précisé que bien que certains liens puissent exister avec des entreprises produisant des médicaments pertinents pour la recommandation, ce phénomène est probablement négligeable car les auteurs de recommandations sont en général liés à des entreprises produisant des médicaments dans les domaines où ils sont experts.

Le cas de la recommandation allemande S3 sur le traitement du psoriasis vulgaire par Raptiva® (efalizumab) illustre comment l'implication d'experts en conflits d'intérêt lors de la rédaction de la recommandation mène à juger un médicament plus positivement que lorsque celui-ci est évalué par des auteurs indépendants (Schott et al., 2013). La recommandation S3 estimait les données disponibles satisfaisantes et recommandait l'usage de l'efalizumab en traitement d'attaque et en traitement combiné du psoriasis vulgaire. Elle indiquait également que le médicament améliore la qualité de vie concernant la santé des patients. Raptiva® a finalement été retiré du marché en 2009 (EMA, 2009).

ENCADRE 3

Cartons rouges aux Recommandations à la Pratique Clinique

- Le sponsor est une entreprise recevant des fonds conséquents de la part de l'industrie.
- · Le sponsor est une société mère, ou n'est pas déclaré ou est caché.
- · Le(s) président(s) du comité a (ont) un quelconque conflit financier*.
- · Les membres du comité ont un quelconque conflit financier*.
- Une quelconque suggestion du comité qui préposerait une recommandation sur un sujet controversé.
- Peu ou pas d'implication d'un expert en méthodologie dans l'évaluation des preuves.
- Pas de relecture par un groupe extérieur.
- Pas d'implication d'experts non-médicaux/de représentants de patients/ d'intervenants représentants des communautés concernées

*Ayant un lien financier avec une société pharmaceutique, ou dont la pratique clinique/ la spécialité dépend de tests ou d'interventions abordés dans la recommandation, ou bien les deux.

Mais encore plus important que la transparence, il faut que des protections soient mises en place afin d'éviter des situations de conflit d'intérêts durant le développement des recommandations et afin de respecter la médecine basée sur les faits et la santé des patients. Lorsqu'on est confronté à des recommandations présentant des conflits d'intérêts, les sources d'informations indépendantes peuvent aider à prendre la meilleure décision concernant un traitement.

B. Les échantillons

La distribution d'échantillons, où «ensemencement du marché», est une stratégie très payante pour les entreprises afin d'augmenter les ventes de nouveaux médicaments (souvent plus chers). Les entreprises pharmaceutiques se servent des échantillons afin

d'améliorer la visibilité de la marque chez les professionnels de santé et les patients. Les docteurs peuvent expliquer qu'ils acceptent les échantillons afin de faciliter l'accès au produit par le patient sans se soucier du coût, mais les entreprises font le pari de pouvoir fidéliser une partie des utilisateurs d'échantillons.

Une étude révèle que les patients qui reçoivent des échantillons gratuits dépensent finalement plus que les patients qui n'en reçoivent pas (Alexander et al., 2008). Concernant le soin des patients et les systèmes de santé, la disponibilité des échantillons gratuits peut également impliquer un moindre suivi des recommandations à la pratique clinique. Une étude de Boltri et al. (2002) a évalué les pratiques de prescription chez les médecins d'un dispensaire de médecine familiale. L'étude constate que, suite à l'interdiction de l'utilisation de l'échantillon, la prescription de traitement antihypertenseur de première ligne est passée de 38% à 61%. Une autre étude a révélé que les médecins résidents qui recevaient des échantillons gratuits étaient plus susceptibles de prescrire des médicaments fortement annoncés par le marketing et plus chers que leurs équivalents qui n'ont pas reçu d'échantillons gratuits (Adair & Holmgren, 2005).

3. L'UTILISATION DES MEDIAS

Les industries pharmaceutiques utilisent les médias spécialisés sur la santé pour atteindre les professionnels et influencer leur perception de certains traitements ou médicaments. Cela repose en particulier sur la possibilité de s'assurer que l'information sur le produit semble constituer une source solide d'information médicale. De plus en plus, les médias sont également utilisés afin d'atteindre les consommateurs, que ce soit directement ou par des publicités détournées. Les laboratoires investissent également de plus en plus dans le marketing sur internet, ce qui ouvre de nouvelles perspectives de promotion de leurs produits. Les stratégies médiatiques les plus utilisées par l'industrie pharmaceutique comportent :

A. Les journaux et la littérature médicale

Les revues pratiquant l'examen collégial constituent une excellente source d'information sur la recherche scientifique. Mais il ne faut pas se fier aux apparences. Les informations contenues dans ces revues sont susceptibles d'inclure des informations émanant directement ou indirectement des entreprises pharmaceutiques en tant que stratégie marketing sous la forme de :

Contenu publicitaire ou sponsorisé

Les éditeurs de revues et de sites internet remplissent souvent leurs espaces avec du contenu publicitaire ou sponsorisé car leur modèle économique dépend de cette source de revenus.

La publicité imprimée dans les journaux médicaux est fortement prisée par les laboratoires pharmaceutiques car elle augmente efficacement les ventes. Les entreprises font généralement le choix d'investir dans la publicité de leur médicament le plus récent et le plus cher (Fugh-Berman et al., 2006). La faible qualité des publicités dans les journaux a été identifié comme un problème majeur, générant des publicités

contenant des affirmations infondées et erronées et ne contenant pas certaines données essentielles, telles que les contre-indications, les effets secondaires et les mises en garde (Othman et al., 2009).

FIGURE 7 Une publicité déclarant que "seule la pilule peut faire la différence !"



Cette publicité pour Lescol® (luvastatine sodique) a été publiée en Avril 2008 dans Rivista SIMG (Journal de la Société Italienne des Médecins Généralistes). Lescol® est une statine utilisée pour diminuer le taux de cholestérol lorsque le régime et autres changements de modes de vie sont insuffisants. Le résumé des caractéristiques du produit indique : "Avant d'instaurer un traitement par LESCOL L.P., le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, qui devra être poursuivi pendant le traitement". Le docteur donnant cet exemple commentait : "Quel message, en tant que docteur, puis je retirer de cette image ? Que ça ne sert à rien que je conseille mes patients sur le plan diététique, que ça ne vaut pas la peine qu'ils fassent des efforts pour changer leur mode de vie. Seule la pilule peut faire la différence!"

Source: Healthy Skepticism, 2009

FIGURE 8 Une publicité pleine d'approximations trompeuses.



Cette publicité pour le Byetta® de Amylin et Eli Lilly (injection d'exenatide) destinée aux diabétiques de type 2 est apparue dans le numéro du 20 Août 2008 du Journal of the American Medical Association (JAMA) et dans d'autres journaux spécialisés. Elle promeut un médicament pour le diabète de type 2 en se basant sur un critère de substitution évalué dans des essais thérapeutiques non-publiés, et en tant que traitement horsindication pour l'obésité. Trois références sur quatre donnent des informations sur le diabète, mais pas sur le médicament en particulier, Byetta®. La quatrième référence correspond à des "données sur fichier" et n'a pas été revue par des experts.

Source: Healthy Skepticism, 2009

produits de santé. Mais si tel est le cas, ces publicités devraient, au minimum, contenir les informations listées dans les Critères Ethiques Applicables à la Promotion des Médicaments de l'OMS (1988) :

- Nom(s) de la (des) substance(s) active(s) désignée(s) par la dénomination commune internationale (DCI) ou le nom générique approuvé du médicament;
- Nom de marque;
- Teneur en substance(s) active(s) par dose ou schéma posologique;
- Nom des autres substances dont on sait qu'elles peuvent être la cause de problèmes;
- Indications approuvées;
- · Dose unitaire ou posologie;
- Effets secondaires et principales réactions indésirables;
- Précautions d'emploi, contre-indications et mises en garde;
- Principales interactions;
- Nom et adresse du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché;
- · Références scientifiques, si besoin est.

Cette liste peut servir de référence pour permettre aux professionnels de santé d'évaluer de façon critique les publicités. Il est également important de vérifier si les références correspondent à des recherches sponsorisées par l'entreprise vendant le produit et si les articles référencés ont été publiés dans des journaux relus par des pairs (OMS & HAI, 2009).

Le contenu sponsorisé devrait également être apprécié de façon critique. Cette information a de fortes chances d'émaner d'entreprises fabricant des produits de santé. Le contenu sponsorisé peut se présenter sous la forme d'articles dédiés à une pathologie, ou de conférences de mise à jour, par exemple, ou bien faire partie d'un supplément sponsorisé. D'après Steinbrook et Kassirer (2014), même les suppléments sont nuisibles à la réputation d'un journal. Les sources de financement de tels produits peuvent en déformer le contenu du fait d'un traitement préférentiel selon certains sujets et points de vue. Des considérations éthiques sérieuses sont en jeu particulièrement lorsqu'il n'est pas clairement indiqué au lecteur que le contenu du journal est sponsorisé. L'absence, ou la nature dissimulée de la marque, peut rendre les lecteurs plus enclins à considérer cette information comme indépendante alors qu'elle est en fait au service des intérêts du sponsor. Un exemple frappant concernait la collusion d'Elsevier, éditeur de The Lancet, et de Merck afin de produire un faux journal, le Journal Australien de la Médecine des os et des articulations (AJBJM) pour promouvoir Vioxx® (rofecoxib) et d'autres produits du laboratoire. L'AJBJM n'était qu'un titre parmi un ensemble de faux journaux publiés par Elsevier (Jureidini & Clothier, 2009).

Ecriture anonyme produite pour un tiers et auteurs invités

L'utilisation de leaders d'opinion (*Key Opinion Leaders*, KOLs) afin de soutenir ou de co-publier des articles est une autre stratégie largement utilisée par les laboratoires pharmaceutiques. La signature par un auteur académique améliore fortement la crédibilité des publications des laboratoires et masque l'objectif commercial de promotion d'un produit (Matheson, 2011).

En fait, les entreprises de technologies de santé embauchent régulièrement des chercheurs et des cliniciens reconnus afin de «signer» des publications alors qu'ils n'ont pratiquement, voire pas du tout, participé à la rédaction ou la recherche (Gøtzsche et al., 2009; Murray et al., 2010). Des agences dédiées de «communication médicale» facilitent cette pratique en pré-rédigeant un manuscrit de façon anonyme (Ghostwriting), manuscrit qui sera ensuite, selon l'accord passé, publié au nom du leader d'opinion. Dans le même temps, le rôle des auteurs commerciaux n'y est pas spécifié, ou alors il est simplement minimisé en listant leurs noms parmi les participants, en petits caractères, au lieu d'être annoncé parmi les auteurs (Matheson, 2011).

L'industrie pharmaceutique affirme que ces pratiques sont éthiques, mais c'est fallacieux et cela repose sur deux stratégies :

- a) Utiliser des définitions vagues, ou des interprétations arrangeantes des concepts, comme la responsabilité, l'autorité, la contribution intellectuelle, la contribution, les auteurs invités, les auteurs anonymes; et
 - b) L'exploitation des failles dans les directives de publication. (Matheson, 2011).

Bien que ce manque de transparence constitue une violation ouverte de l'intégrité scientifique, il apparait comme largement répandu. Un sondage de 2008 évaluant la prévalence des auteurs anonymes et invités dans six journaux médicaux prépondérants a révélé la présence d'auteurs anonymes ou invités dans 21% des articles. Les auteurs anonymes étaient présents dans 12% des publications de recherche, 6% des revues, et plus de 5% des articles rédactionnels (Wislar et al., 2011).

B. Publicité ciblant le consommateur

La publicité directe au consommateur est interdite dans l'Union Européenne pour les médicaments soumis à prescription, mais les laboratoires pharmaceutiques sont autorisés à faire de la promotion dans les domaines de la santé et des maladies tant qu'il n'y a pas de référence directe ou indirecte à un produit pharmaceutique. Cependant, ces campagnes soulèvent la question de leurs objectifs sous-jacents et de la qualité des informations contenues. Une étude de Leonardo Alves et al. (2014), qui recherchait la présence de campagnes de sensibilisation aux maladies, sponsorisées par les laboratoires pharmaceutiques dans les médias hollandais, a révélé un faible suivi des régulations nationales et internationales (Figure 9). D'après les auteurs, l'un des principaux problèmes provient du contexte dans lequel l'information est fournie et qui a tendance à favoriser le traitement utilisant le médicament du sponsor. Les données disponibles indiquent que l'information publique et les campagnes de sensibilisation aux maladies incitent la population à s'enquérir de soins médicaux (van Nulen & Damen, 2010), et que le taux de prescription des médicaments promus par les sponsors de la campagne augmente même s'ils ne sont pas explicitement mentionnés (Jong et al., 2004).



Source: Leonardo Alves et al., 2014

ETUDE DE CAS

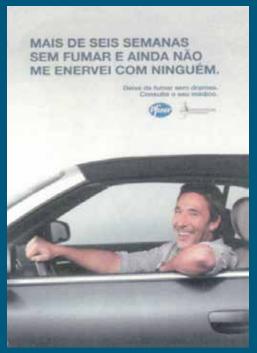
Utilisation des Campagnes de Santé Publique

Cette campagne de 2007 de Pfizer au Portugal avait pour objectif d'inciter au sevrage tabagique. On peut lire «Plus de six semaines sans fumer et pas encore de dispute. Arrêtez de fumer sans

étincelle. Consultez votre médecin.»

Ce qui n'y est pas précisé, c'est pourquoi Pfizer veut que les gens «s'arrêtent». Pfizer produit un médicament disponible uniquement sur ordonnance pour le sevrage tabagique. Pfizer a réalisé une campagne promotionnelle de ce produit sous l'allure d'une campagne de santé publique. Cela frôle l'interdiction de publicité directe au consommateur à l'échelle de l'UE.

Pfizer, aux côtés de Glaxo Smith-Kline, Boehringer Ingelheim et Novartis, a participé à la fondation de la coalition européenne pour la BPCO (European COPD Coalition (ECC)) «une alliance d'acteurs engagés dans la prévention et le traitement de la [bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO], et s'occupant des patients BPCO.»



Source : HAI & CEO, 2012

Parmi les autres membres listés, on trouve le Groupe International du Soin Primaire Respiratoire (IPCRG) et l'Alliance Hollandaise pour le Poumon (LAN), qui citent certains des laboratoires susmentionnés en tant que membres du groupe sur leur site internet, en juillet 2015.

C. Marketing internet

L'apparition des nouvelles technologies numériques modifie en permanence l'accès à l'information. Avec l'explosion des appareils connectés, les professionnels de santé et les patients dépendent de plus en plus d'internet pour accéder à l'information médicale. Les bienfaits des données numériques ne peuvent être niés. En fait, les possibilités ouvertes par ces technologies sont très prometteuses pour la pratique du soin.

Les sociétés pharmaceutiques dépensent 25% de leur budget marketing en technologies numériques. Source: Manz et al., 2014

Mais parallèlement, il est important de garder à l'esprit que le numérique est en mesure de supplanter toutes les autres méthodes marketing en transformant le consommateur en fan (Sashi, 2012). La présence des médias numériques s'immisce progressivement dans le quotidien des professionnels de santé et des consommateurs et ne tend qu'à s'accroître dans le futur avec l'arrivée de la Génération du Millénaire dans la population active.

Les sociétés pharmaceutiques investissent actuellement cette tendance, remplaçant leurs activités promotionnelles traditionnelles par des sites web consacrés aux produits, des moteurs de recherche optimisés et des campagnes media. Le Marketing numérique modifie la façon dont les sociétés pharmaceutiques communiquent avec les professionnels de santé, grâce à des événements en ligne, des mises à jour de produit adressées directement dans les messageries personnelles ou professionnelles, des webinars, des plateformes utilisant la relation client comme outil de relations publiques. Des sites comme Doximity (US) et Sermo (présence globale, y compris dans les pays européens) sont employés par des professionnels de santé pour lire les actualités médicales, obtenir des crédits de formation continue médicale (CME), communiquer avec des pairs, et contiennent des outils promotionnels, des publicités, des forums de discussion sponsorisés, des annonces de recrutement de médecins, pour la participation de groupes cibles (Manz et autres, 2014). Ces plateformes peuvent également contenir des jeux à but marketing/commercial. Un exemple est le jeu 'Challenge Alzheimer' de Sermo, qui, selon Manz et autres (2014) « a permis à des médecins de lire des données de test clinique (dans un format semblable à une annonce publicitaire) concernant un médicament de marque et de répondre à des questions sur ses indications pour gagner des points échangeables contre de l'argent liquide. »

Les consommateurs sont également de plus en plus ciblés à travers les médias sociaux. Allergen plc a lancé la campagne publicitaire **#ActuallySheCan**, qui cible la Génération du Millénaire à la pointe de la technologie via les réseaux sociaux Facebook, Twitter et Instagram (Tadena, 2015). La campagne met l'accent sur l'émancipation des femme en faisant parler des célébrités, mais en réalité, oriente les professionnels de la santé et les consommateurs vers des informations sur de la contraception, de marque ou non, une gamme de produits fabriqués par Allergan plc.

FIGURE 10 Publicités, incluant des marques de soutien de célébrités, extraites de la campagne #actuallyshecan.









Source: www.actuallyshecan.com, 2015; www.instagram.com/mirandakerr, 2015

Les entreprises investissent de plus en plus dans le développement d'applications d'auto-diagnostic (appelées *applis* pour les consommateurs). Les applis d'information pour les médecins sont également largement utilisées. Un exemple est Epocrates, une appli qui fournit des informations sur les indications de médicaments, les interactions et la couverture d'assurance. L'historique de recherche des utilisateurs est suivi et des *DocAlerts* ciblées (souvent parrainées par des entreprises) apparaissent à l'écran (Manze et al., 2014). Les messages promotionnels tentent d'influencer le choix des professionnels de santé quant aux médicaments à prescrire. Des inquiétudes ont été soulevées sur le fait que les applications favorisent des médicaments plus coûteux et parfois moins efficaces (Wilson, 2011).

Le marketing numérique pose des défis importants aux professionnels de santé. Il renforce le contact direct des entreprises avec les patients. L'industrie pharmaceutique appelle cela le passage vers des soins axés sur le patient ou des solutions pour les patients. À première vue, cela vise à la prise de responsabilité des consommateurs. Mais cela montre également un déplacement éventuel des professionnels de santé vers le patient en tant que client. Pour le patient, cela favorise probablement l'autodiagnostic. Pour les professionnels de la santé, cela peut signifier la demande accrue de patients pour un traitement spécifique.

En outre, la diffusion de désinformation sur les médicaments est prolifique. Les professionnels de santé doivent essayer d'être vigilants dans la compréhension des données afin d'identifier et de contester les fausses allégations.

4. EXPANSION DU MARCHÉ

Créer le besoin pour un produit est une stratégie basique de marketing pour créer ou élargir les marchés, et identifier des sources de revenus inexploitées. Les techniques d'expansion du marché redéfinissent l'utilisation d'un produit ou le marché cible auquel il s'applique. Il accroît donc les ventes et le chiffre d'affaires. Le marketing pharmaceutique tente d'élargir l'utilisation des médicaments par divers moyens.

A. Stratégie de Knock (Disease Mongering)

La Stratégie de Knock consiste à élargir les critères de diagnostic afin d'élargir les marchés de nouveaux médicaments et de promouvoir la «sensibilisation» à la maladie pour stimuler la demande. L'impact le plus significatif est lorsque les critères de

diagnostic deviennent flous et que les patients reçoivent un traitement inutile ou inadapté. Dans un cas, jusqu'à 76% de la population adulte totale d'un comté en Norvège aurait pu être considérée comme étant «à risque accru» de maladie cardiovasculaire en raison de l'abaissement continu des seuils pour le traitement de la pression artérielle et des dyslipidémies (Heath, 2006). La Stratégie de Knock peut conduire à la transformation d'un état normal en problème médical, à considérer des symptômes bénins comme graves, à traiter les problèmes personnels comme médicaux, à percevoir les risques comme des maladies et orienter les estimations de prévalence (Moynihan et al., 2002).

ENCADRE 4 Les cas Viagra et Addyl

La dysfonction érectile (DE) est définie cliniquement comme l'incapacité persistante d'atteindre et maintenir une érection suffisante pour une relation sexuelle satisfaisante. Cependant, il n'existe aucun consensus ou critère acceptable définissant la teneur du problème et sa durée pour répondre à cette définition (Tsertsvadze et al., 2009).

On sait que Pfizer a saisi l'opportunité créée par l'ambiguïté de la définition clinique en présentant et repositionnant la DE comme un problème médical de mode de vie affectant un groupe beaucoup plus large (Lexchin, 2006). Ce faisant, Pfizer a augmenté la prévalence perçue de la dysfonction érectile, ce qui a immédiatement élargi le marché potentiel du Viagra ® (sildenafil) à des hommes «normaux» qui souhaitaient améliorer leur capacité à atteindre et maintenir une érection.

Sur son site web, Pfizer affirme que «50% environ des hommes de plus de 40 ans ont un problème de DE (Juillet 2015).»

Si l'utilisation du Viagra® avait été limitée uniquement aux cas de DE due à des causes organiques (tels les lésions de la moelle épinière, les problèmes vasculaires ou le diabète), le médicament aurait probablement été un succès modeste pour Pfizer. Au lieu de cela, il est devenu un blockbuster qui ferait gagner à la société 1 milliard de livres Sterling par an (Sample, 2009).

En août 2015, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a approuvé Addyi® (libanserin) pour le traitement des femmes préménopausées souffrant d'un trouble du désir sexuel hypoactif. Les avertissements incluent une hypotension artérielle sévère et une perte de conscience, en particulier lors de la consommation d'alcool (FDA, 2015). L'entreprise, Sprout Pharmaceuticals, avait lancé une campagne de marketing populaire pour que le médicament soit approuvé. Elle accusait la FDA de sexisme pour l'approbation des médicaments pour les troubles sexuels masculins, mais pas féminins, avec l'aide de groupes de pression sponsorisés par la société (Roehr, 2015). Public Citizen, organisation indépendante de consommateurs, a critiqué la décision de la FDA et prédit que le médicament causerait «de graves dangers pour les femmes, avec peu d'avantages» (Clarke et Pierson, 2015).

B. Promotion des utilisations hors AMM

L'utilisation hors AMM est la prescription d'un médicament d'une manière différente de celle approuvée par les autorités sanitaires. Cela inclut l'utilisation dans une autre indication clinique ou avec un dosage différent, ou pour une population différente, comme les enfants (Radley, 2006).

D'un point de vue commercial, l'augmentation de l'utilisation hors AMM signifie des revenus plus importants, de plus grandes populations d'utilisateurs, en particulier pour les produits avec des indications restreintes. Pour augmenter les ventes, les industriels pharmaceutiques encouragent la prescription hors AMM, même lorsque cette promotion est illégale. L'utilisation hors AMM est encouragée, par exemple, par le biais de leaders d'opinion rémunérés par l'industrie pharmaceutique, grâce à la Formation Médicale Continue (FMC) financée par l'industrie pharmaceutique, et la diffusion d'articles et de posters publiés lors de conférences, ainsi que dans les revues médicales (Fugh-Berman & Melnick, 2008).

La prescription hors AMM concerne presque toutes les classes pharmaceutiques et elle est particulièrement fréquente pour certaines thérapeutiques. Un exemple bien connu est celui des biothérapies ciblées (anticorps monoclonaux par exemple) dans le traitement du cancer. Certaines études montrent que leur utilisation hors AMM peut atteindre 75% (Carneiro & Costa, 2013). La prescription hors AMM peut être acceptable et approuvée dans certaines situations cliniques justifiées. Toutefois, cette utilisation reste expérimentale et ne fait pas l'objet d'une évaluation réglementaire quant à l'innocuité et la sécurité du médicament dans cette situation. Cette évaluation protège habituellement le patient, mais avec l'utilisation de médicaments prescris hors AMM, ce filet de sécurité n'existe plus (Fugh-Berman & Melnick, 2008). Pour cette raison, la prescription hors AMM doit toujours être traitée avec prudence, après l'étude minutieuse d'une information de qualité, claire et loyale, et sous étroite surveillance.

ENCADRE 5

L'histoire du Médiator

Le Mediator® (benfluorex) a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) comme traitement antidiabétique, mais a été largement prescrit en dehors de cette indication comme coupe-faim, notamment pour les personnes en surpoids. Ce médicament était disponible «sur le marché» depuis 30 ans en France, au Portugal, au Luxembourg, en Grèce, en Italie et en Espagne. Malgré une succession d'alertes concernant des effets indésirables graves, il n'a été retiré en France -son plus grand marché- qu'en 2009. On estime aujourd'hui que le Mediator ® a provoqué jusqu'à 2 000 décès (Schoield, 2011; Parlement Européen, 2012).

La chronologie des faits concernant l'histoire du Mediator®, dont la synthèse est disponible dans la revue indépendante Prescrire (2011), a montré que cette même revue avait déjà alerté dès 1997 du faible niveau de preuve des études et d'un rapport bénéfices/risques douteux pour le benfluorex. En juin 2010, le livre de la pneumologue lrène Frachon a révélé l'ampleur des dégâts causés par le Mediator®. Malgré cela, le procès à l'auteur, gagné par le laboratoire Servier, détenteur de l'AMM, a permis de censurer le sous-titre du livre «Combien de morts ?». Le problème du Mediator® a fait la une des journaux en octobre 2010 lorsque Le Figaro a publié les résultats d'une étude officielle selon laquelle un grand nombre de décès étaient dus à des effets indésirables pulmonaires ou des atteintes des valves cardiaques (Prescrire, 2011).

La catastrophe du Médiator a été un signal d'alarme pour les instances législatives françaises. Fin 2011, de nouvelles réglementations ont été adoptées, notamment une plus grande transparence, une meilleure gestion des conflits d'intérêts et de nouvelles restrictions pour la prescription hors AMM; cette dernière étant perçue comme une réponse à la stratégie de promotion hors AMM des médicaments (Prescrire, 2012; Gafney, 2013). La législation de l'Union Européenne en matière de pharmacovigilance a été modifiée en 2012 après examen de cette affaire (Commission Européenne, 2012).

C. Volume par l'observance

Toutes les ventes de produits pharmaceutiques supplémentaires ne sont pas issues directement de nouveaux consommateurs de médicaments. L'industrie pharmaceutique est désireuse de résoudre sur le plan clinique, sinon financier, le problème de non observance (c'est à dire quand les patients ne commencent pas ou ne renouvellent pas leurs prescriptions). Cela peut représenter des milliards de dollars de ventes perdues pour les industries pharmaceutiques (Lamkin & Elliott, 2014 ; Davies, 2015).

Les industries pharmaceutiques conçoivent des programmes d'observance surtout pour les traitements les plus onéreux et brevetés. Le problème de ces programmes réside dans la motivation financière sous-jacente. Bien qu'ils puissent être instaurés par des professionnels de santé qui ont la confiance des patients, comme l'infirmière, le pharmacien ou encore d'autres patients, et être perçus comme

de véritables soins médicaux, ils font partie intégrante des stratégies commerciales des industries pharmaceutiques. Le but ultime étant de garder les patients sous traitement le plus longtemps possible (Lamkin & Elliott, 2014). Ainsi, les programmes d'observance ne sont pas vraiment des publicités ; il s'agit ici de faire changer les comportements et les croyances grâce à des programmes à long terme avec des rendez-vous réguliers et soutenus avec chaque patient.

Le bénéfice des nouvelles technologies est visible ici aussi avec l'utilisation de messagerie et d'applications diverses, dites «intelligentes».

Ces initiatives d'amélioration de l'observance comprennent :

- des messages de rappels
- des présentoirs publicitaires/cartes de fidélité
- des applications numériques avec calendriers et rappels
- l'utilisation de services en ligne pour la médication ou la gestion d'une pathologie
- l'éducation thérapeutique ou la surpervision de l'observance en ligne
- des programmes complets avec suivi téléphonique de motivation et d'éducation des patients
 - du matériel à usage médical connecté.

Dans une enquête récente chez les industriels pharmaceutiques, 97% des sondés estiment que le manque d'observance a un impact significatif sur les résultats des patients et 84% ont précisé que le manque d'observance avait également un impact conséquent sur les revenus. Deux tiers ont répondu qu'ils avaient essayé, programmaient, mettaient en place ou pilotaient ce type de programme d'observance.

D'un point de vue clinique, l'adhésion des patients aux décisions de traitement éclairées par des informations de qualités, claires et loyales est d'une importance fondamentale. Des initiatives indépendantes favorisant réellement l'observance et l'utilisation raisonnable peuvent cependant aider à améliorer les résultats en matière de santé. Toutefois, l'utilisation adéquate d'un médicament ne doit jamais devenir un prétexte pour que des produits pharmaceutiques fassent l'objet d'une promotion dissimulée. Les programmes d'observance proposés par l'industrie pharmaceutique devraient faire l'objet d'une évaluation critique.

«N'oubliez jamais qu'en moyenne, vos efforts coûteux et difficiles pour que de nouveaux patients prennent votre médicament ne vous rapportent que la moitié de ce qui est attendu. Cela vaut la peine de réfléchir et de redoubler d'effort pour mettre en place une approche cohérente de l'observance.»

Source : Dolgin dans les Publications de l'Industrie, Eyeforpharma, 2015

5. UTILISATION DE LEADERS D'OPINIONS

Dans le marketing, l'utilisation de leaders d'opinions (KOL en anglais pour Key Opinion Leader) est une pratique couramment utilisée pour influencer le comportement d'achat, en faisant associer un produit ou une marque à une personne respectée et jugée digne de confiance par le public cible (Sah & Fugh-Berman, 2013). Dans le marketing traditionnel, cela inclue par exemple les recommandations en faveur de produits par des célébrités, les éditoriaux et articles d'opinion, les campagnes de médias sociaux, des invités de marque ainsi que des placements de produits avec, ou liés à des personnalités emblématiques.

L'idée est la suivante : si un leader d'opinion mentionne, est vu avec ou approuve un produit, ce dernier devient plus crédible, et est considéré positivement par le public cible.

Dans le marketing pharmaceutique, **les leaders d'opinion sont des universitaires**, **des professionnels de santé ou des chercheurs reconnus**. Ils ont souvent un accord commercial ou reçoivent simplement un avantage ou une compensation, fixés à l'avance en échange de leur service comme un voyage, un transport, de la notoriété ou de la publicité.

- « Les leaders d'opinion étaient des vendeurs pour nous, et nous mesurions régulièrement le rendement de notre investissement en suivant les prescriptions avant et après leurs présentations. Si cet orateur n'avait pas l'impact escompté, alors il n'était plus invité. »
- Kimberly Elliott, ancien représentant des ventes de produits pharmaceutiques aux Etats-Unis (Moynihan, 2008)

Les leaders d'opinion sont une source de revenus rentable pour l'industrie pharmaceutique. Selon une étude de Merck, les discussions menées par les leaders d'opinions avec des médecins fournissent un meilleur retour sur investissement qu'une réunion avec des visiteurs médicaux (Scott & Martinez, 2005).

A. Leaders d'opinion sous contrats commerciaux

Les industries pharmaceutiques engagent des leaders d'opinion dans le cadre d'accords commerciaux formels en tant que véritable porte parole dans la promotion de leurs produits. Le degré de transparence quant à l'appui envers le produit peut varier, allant d'une promotion évidente à une inclusion plus subtile dans des présentations, des symposiums, des déclarations publiques, des auditions avec les autorités réglementaires, des pairs, dans les médias ou sur les réseaux sociaux.

Sous couvert d'un système de prétendue «agence de conférenciers», les professionnels de santé sont recrutés et formés par les industries pharmaceutiques, les sociétés de matériels et dispositifs médicaux ou encore les sociétés de biotechnologies pour fournir des informations à leurs pairs en échange d'une indemnisation. Le recrutement et la formation des leaders d'opinion est également délocalisée au profit de firmes indépendantes (Reid & Herder, 2013; Sismondo, 2013).

Un rapport sur l'intelligence d'entreprise a montré que dans les entreprises pharmaceutiques, toutes tailles confondues, la rémunération moyenne payée à un médecin pour un «discours scientifique» dépassait les 3000\$ (Cutting Edge Information, 2008 ; Moynihan, 2008).

Cette pratique rappelle les tactiques utilisées par l'industrie du tabac pour promouvoir

FIGURE 11 La campagne publicitaire "Plus de médecins fument Camels" (1949-49) par R. J. Reynolds Tobacco Company, 1946



Source: Ecole de médecine de Standford, 2015

FIGURE 12 Dr OZ



Source : Garcinia Cambogia

Dr Oz est un leader d'opinion bien connu. De novembre 2013 à juillet 2014, il a perçu 1,5 million de dollars de paiements par des sociétés de technologies de la santé, y compris pour des activités de promotion ou autre et des redevances (Pro Publica, 2015). Visitez le site Dollars for Docs, qui offre un aperçu des paiements de l'industrie pour les médecins en se basant sur le United States Government's Open Payments Registry (Registre Ouvert des Paiements du Gouvernement des Etats-Unis). Source : Garcinia Cambogia

B. Les leaders d'opinion comme conférenciers pédagogiques

Les cliniciens experts, les chercheurs et les universitaires sont souvent invités à partager leurs nouvelles découvertes cliniques ou une piste de traitement avec leurs pairs lors de conférences de santé. Leurs auditoires présupposent souvent qu'ils sont informés sur le produit en question de manière impartiale, mais c'est peu probable dans les conférences sponsorisées par l'industrie pharmaceutique (Boumi et al., 2012 ; Smith et al., 2013).

Par exemple, il est fréquent qu'une conférence scientifique ou un événement de Formation Continue soit financé par un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques. Et ce ne sera pas une coïncidence si l'option thérapeutique envisagée impliquera le plus souvent un ou des produits fabriqués et commercialisés par ces mêmes laboratoires. Cette stratégie de marketing est particulièrement efficace parce que les présentations réalisées par des pairs sont généralement peu susceptibles d'être perçues comme une publicité par le public, augmentant ainsi la susceptibilité de l'audience à l'information délivrée.

Ainsi, le public ciblé tisse un lien, souvent inconscient, entre la crédibilité du leader d'opinion et le produit. De toute évidence, le public développe une opinion positive sur le produit. De même, les

objectifs marketing peuvent être atteints sans même mentionner le nom du médicament lui-même si les messages clés se rapportent au fait qu'une maladie spécifique est sous-diagnostiquée, sous-traitée ou plus grave qu'on ne le croit généralement (Fugh-Berman & Melnick, 2008).

Les conférenciers reçoivent souvent le remboursement de leur temps, de leurs déplacements, de leur hébergement et, potentiellement, un cadeau du promoteur. Cliniciens et universitaires sont souvent séduits par ces invitations en raison de leur propre désir d'avancement de carrière et d'être considéré comme un expert dans leur domaine. Parmi les autres motivations mentionnées par les leaders d'opinions, il faut mentionner le réseautage avec les pairs, les possibilités futures de bénéficier de l'entreprise, l'apprentissage de nouveaux produits et aussi le simple plaisir de parler (Sismondo, 2013).

Même si les professionnels de santé estiment que le produit qu'ils proposent est supérieur et utile, ils sous-estiment probablement la mesure dans laquelle les incitations financières ou matérielles ont influencé leur jugement (Smith et al., 2013). Ces conférenciers ont non seulement une influence sur leur audience et sur leur comportement de prescription, mais aussi sur eux-mêmes, convaincus des avantages des produits qu'ils présentent (Sah & Fugh-Berman, 2013).

C. Positions d'influence et d'autorité

Les leaders d'opinion peuvent aussi être ceux qui occupent des postes d'autorité ou d'influence. Un sondage réalisé en 2004 auprès de 125 écoles de médecine et des 15 plus grands hôpitaux d'enseignement indépendants aux États-Unis a révélé que 60% des chef de départements ou de services entretenaient une forme de relation personnelle avec l'industrie pharmaceutique. Cela incluait notamment des consultants, des membres d'un conseil consultatif scientifique, des conférenciers rémunérés, des fondateurs ou des membres du conseil d'administration (Campbell et al., 2007).

D'autres intervenants influents sont ciblés par les laboratoires pharmaceutiques tels que les groupes de défense des intérêts des patients et/ou des professionnels de la santé - principaux intervenants dans les débats sur les politiques de santé. Le parrainage et le soutien de l'industrie pharmaceutique à ces organisations sont courants. Des objections ont été soulevées quant à l'importante part que peuvent occuper les intérêts des sponsors industriels, même sans le vouloir, par rapport aux intérêts des personnes représentées par ces groupes. Une étude de *Health Action International*, qui a évalué l'impact du financement par l'industrie pharmaceutique des organisations de patients, a révélé un lien entre le fait d'être financé et le soutien apporté à l'industrie pharmaceutique en tant que fournisseur d'informations sur les médicaments (Perehudof & Leonardo Alves, 2011).

EN BREF: TECHNIQUES DE COMMERCIALISATION

- En tant que professionnel de la santé, vous êtes entourés de messages des entreprises pharmaceutiques qui utilisent des techniques subtiles de psychologie sociale pour influencer la façon dont vous percevez un produit et la façon dont vous percevez votre propre comportement. Les documents promotionnels et les présentations ne vous fourniront jamais le message intégral.
- Vous devez rechercher au-delà de ce qui est facilement accessible quelle est réellement la preuve scientifique et qui l'a générée.
- Tout travail de recherche n'est pas bon à prendre. Faux auteurs académiques et rapports sélectifs masquent souvent l'objectif commercial de promouvoir et positionner positivement le produit dans votre esprit.
- Avec le développement rapide des technologies mobiles de santé et la croissance de l'Internet comme source d'information médicale, les entreprises pharmaceutiques auront un accès direct aux patients. Parmi d'autres implications, il peut s'agir d'autodiagnostics mal informés et d'une demande accrue des patients aux professionnels de la santé pour des traitements spécifiques.

ATELIER 2 Faites une liste

En groupe, énumérer les façons dont vous avez été, ou pouvez être, exposés à ces techniques de promotion pharmaceutique. Discutez de l'apparence et de la sensation de ces situations et de la façon dont vous pourriez y répondre.

Qu'est ce qui protège les professionnels de santé des pratiques non-éthiques des industries pharmaceutiques ?

Les lois qui encadrent la publicité pour les médicaments existent pour garantir que les intérêts commerciaux des industriels n'outrepassent pas les intérêts collectifs et individuels pour une bonne pratique du soin. Cependant les cadres législatifs ne sont souvent pas assez solides et reposent trop fortement sur l'autorégulation des firmes pharmaceutiques.

Les industries pharmaceutiques dans l'Union Européenne sont régies par trois outils principaux de régulation :

- ▲ Le cadre législatif commun de l'UE;
- Les lois nationales inspirées des recommandations européennes ;
- Les codes de bonne conduite individuels (autorégulation des professionnels).

Les cadres législatifs et de bonnes conduites ne sont pas pertinents s'ils ne sont pas suffisamment contrôlés et imposés. A l'échelle de l'UE, les ressources consacrées au contrôle de la publicité sur les produits de santé varient grandement entre pays et leur mise en place peut être inégale.

Le cadre législatif européen

Sur l'ensemble de l'UE, la publicité pour les produits de santé à usage humain est régie par la Directive 2001/83/EC. La publicité y est définie comme :

«Toute forme d'information délivrée au porte à porte, démarchage, incitations pour promouvoir la prescription, l'approvisionnement, la vente ou la consommation de produits de santé».

Cela inclut:

- La publicité à l'intention du grand public ainsi qu'aux différents prescripteurs et distributeurs de produits de santé ;
- La mise à disposition d'incitations à prescrire ou délivrer des produits de santé ;
- Les visites de représentants commerciaux de l'industrie ;
- ▲ La distribution d'échantillons ; et
- Le parrainage d'événements promotionnels et de congrès scientifiques.

Par conséquent, la Directive décrit plusieurs règles fondamentales qui ordonnent les cadres législatifs règlementaires nationaux sur la publicité pharmaceutique :

1. La publicité doit être en accord avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Avant la mise sur le marché, les produits de santé sont accompagnés par leur RCP qui

définit leurs usages ou indications, leurs posologies et voies d'administration, mises en garde et précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables et interactions avec d'autres médicaments. La publicité doit scrupuleusement correspondre aux informations inscrites dans le RCP.

2. La publicité ne doit être ni trompeuse ni imprécise.

Cette règle concerne les informations exagérées et/ou prêtant à confusion concernant le produit de santé.

3. La publicité pour les médicaments limités à prescription médicale (et ceux contenant une substance définie comme psychotrope ou sédative) ne doit pas s'adresser directement au consommateur/grand public

La publicité à destination du grand public pour médicaments soumis à prescription est interdite en UE. De plus, les Etats membres peuvent interdire la publicité pour tout produit qui est remboursé par son système de santé. La publicité à l'intention du grand public pour les médicaments en libre accès en officine est, en revanche, autorisée sous conditions. Cependant la forme prise par l'annonce doit clairement informer qu'il s'agit d'une publicité. Elle doit contenir des informations sur le bon usage et ne peut pas, par exemple, suggérer que le produit est exempt d'effets indésirables ou plus efficaces qu'un autre. De plus, ces publicités ne doivent pas être dirigées exclusivement ou principalement à l'attention des enfants. Enfin, elles ne doivent pas faire référence à quelqu'un qui, en raison de sa célébrité, pourrait encourager sa consommation.

Ces règles sont une réelle avancée comparée à d'autres juridictions, notamment américaine. Cependant, la loi européenne autorise quelques souplesses. Les industries pharmaceutiques peuvent délivrer une «information en rapport avec la santé humaine ou diverses pathologies» tant que n'apparaît aucune référence, même indirecte, à un produit de santé. Elles peuvent également mener des campagnes d'encouragement à la vaccination tant qu'elles sont autorisées par les autorités des Etats membres. Mais comme nous l'avons vu, ces campagnes offrent une information de mauvaise qualité qui encourage les patients à demander un médicament particulier à leur médecin et augmentent le taux de prescription pour les produits sponsorisés.

4. Publicité à l'attention des professionnels de santé

La directive 2001/83/EC indique que :

- les professionnels de santé peuvent recevoir des cadeaux, des avantages pécuniaires ou en nature, s'ils sont «peu onéreux et en rapport avec les pratiques médicales ou pharmaceutiques»
- les industries pharmaceutiques peuvent inviter les professionnels de santé à des évènements promotionnels ou «strictement professionnels ou scientifiques»
- les professionnels de santé peuvent rencontrer des visiteurs médicaux
- des échantillons peuvent être envoyés en quantités limitées aux différents prescripteurs, à condition qu'ils en aient fait la demande par écrit. Chaque Etat membre peut augmenter les restrictions sur les échantillons

Sans aucun doute, les règles de l'UE ont pour but d'encadrer, plutôt que d'interdire, les différentes situations connues pour influencer la pratique médicale et la prescription.

5. Les Etats Membres doivent garantir une surveillance appropriée, sans qu'un système de contrôle préalable ne soit obligatoire.

Les dispositions de l'UE stipulent que les autorités compétentes de chaque Etat membre doivent garantir le contrôle effectif de la publicité pour les produits de santé, qui peut se baser sur un système de contrôle préalable. Ils déterminent également les sanctions qui doivent être infligées en cas de non-conformité avec les textes réglementaires.

6. Les activités de contrôle et de mise en conformité des autorités compétentes n'excluent pas le contrôle de la publicité par des organes d'auto-régulation des industriels.

En plus des procédures judiciaires ou administratives mises en place par les autorités compétentes, il doit être possible aux industries de procéder à leurs propres contrôles des publicités par leurs organes d'autorégulation s'ils le souhaitent.

Les autorités de régulation nationales peuvent déléguer, de façon plus ou moins large, les activités de contrôle et d'application des réglementations à des organes d'auto-régulation. Par exemple, en Grande-Bretagne, l'Agence pour le contrôle des médicaments et produits de santé « *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* » délègue ses propres responsabilités à l'Association des industries pharmaceutiques britanniques « *The Association of the Pharmaceutical Industry* » ABPI. Cela peut grandement varier selon les pays. Mais l'autorégulation est souvent synonyme de mise en place et surveillance des règlements moins rigoureuses.

ENCADRE 6

Exemples d'applications déficientes des réglementations au niveau national

Exemple 1

En 2004, l'Institut pour la médecine basée sur les faits « *Institute for Evidence-based Medecine* » a analysé 175 publicités pour des médicaments reçues par 43 médecins en Allemagne. 94% de ces publicités ne s'appuyaient pas sur des données prouvées scientifiquement. Ces déclarations non-fondées incluaient des effets non décrits dans les publications scientifiques, des descriptions erronées d'essais cliniques, des citations inexactes de la littérature et des effets indésirables non mentionnés (Tuffs, 2004).

Exemple 2

D'après les règlements européens, la publicité pour les produits de santé ne doit pas être dirigée exclusivement ou principalement à l'attention des enfants. L'exemple ci-dessous montre le faible contrôle par les autorités compétentes en Lettonie (Health Projects of Latvia, 2014).



Le contenu de ces vidéos a été corrigé après un plainte d'une organisation non gouvernementale lettone, Heath Projects for Latvia, à l'Office pour la surveillance de la santé lettone. Une phrase fut ajoutée à la fin de la vidéo pour prévenir les parents de conserver les médicaments hors de portée des enfants.

Source: YouTube, 2015 - Lien pour voir la publicité: http://bit.ly/TakedaTVads

ENCADRE 7

Exemple des meilleures procédures de régulation par les Etats Membres

La France fut l'un des premiers membres de l'UE à mettre en oeuvre, par la loi, un « Sunshine Act ». La loi Bertrand «n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé» exige des industries pharmaceutiques de rendre publiques tous les prestations offertes aux professionnels de santé, aux étudiants en médecine et aux associations professionnelles à partir de 2012. Cela concerne tous les avantages pécuniaires ou en nature à partir de 10€. Les frais engagés pour des services, comme pour une conférence, sont également susceptibles d'être déclarés publiquement. En cas de déclarations non-conformes les industries pharmaceutiques s'exposent à des sanctions ; et leur non-respect peut être condamné à des amendes jusqu'à 225000€ et autres sanctions, incluant la suspension de leurs activités.

Bien que la transparence sur les conflits d'intérêts ne peut pas être considéré comme une fin en soi, le « *Sunshine Act* » peut permettre aux patients et consommateurs de choisir leurs soins médicaux en connaissance de cause. Il peut également dissuader les professionnels de santé de se mettre en situation de conflits d'intérêt³.

Les codes de bonne conduite des industriels

Au sein de l'UE, les réglementations encadrant la publicité pour les produits de santé sont établies par la loi, mais **les gouvernements ont plus ou moins transféré le contrôle de leur mise en oeuvre aux associations d'industriels**. Sous le régime de l'autorégulation, les associations d'industriels du médicament ou les syndicats représentants leur secteur d'activités ont développé leurs propres codes et procédures pour répondre aux récriminations sur la publicité. Le problème est que ces codes de bonne conduite ne font pas partie des lois. Bien que les gouvernements puissent intervenir en cas d'infractions sérieuses, c'est rarement le cas (Who & Hai, 2009).

Les principaux codes de bonne conduite pour la promotion des produits de santé incluent le code de bonne conduite de la Fédération Internationale des Associations et Industries Pharmaceutiques « International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations » (IFPMA) et les codes de bonne conduite de la Fédération Européenne des Associations et des Industries Pharmaceutiques « European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations » (EFPIA).

Visiter le portail centralisé pour la publication des liens d'intérêt : https://www.transparence.sante.gouv.fr/low/main?execution=e4s1

Une étude menée en Suède sur des publicités pour des antidépresseurs contrôlées par autorégulation a démontré que l'autorégulation échoue à protéger les médecins des informations peu fiables sur les antidépresseurs. De plus, les organes d'autorégulation ont échoué de façon répétée à remettre en cause des affirmations exagérées sur l'efficacité des antidépresseurs, suggérant des négligences en leur sein. Ils montrent également qu'il y a en moyenne 15 semaines, et jusqu'à 47 semaines, de délai entre la publication et la critique d'une affirmation erronée.

Source: Zettergvist & Mulinari, 2013

ETUDE DE CAS Autorégulation en Grande-Bretagne et en Suède

Une étude de Zetterqvist et al. (2015) s'intéresse à l'efficacité de l'autorégulation sur la publicité en Grande-Bretagne et en Suède, deux pays souvent cités comme exemple d'une autorégulation efficace. Dans ces pays, les autorités compétentes ont «délégué» une part importante de leurs responsabilités légales aux associations d'industriels. Ces groupes sont respectivement l'Association des Industries Pharmaceutiques Britanniques « Association of the British Pharmaceutical Industry » (ABPI) et le Läkemedelsindustriföreningen (LIF), son équivalent en Suède. Les tables 1 et 2 page suivante résument leurs principales conclusions.

L'étude reconnait que les études effectuées (de 2004 à 2012) présentent une sousestimation grossière des mauvaises conduites de l'industrie, car des infractions ne furent ni détectées, ni enregistrées, ni sanctionnées par les organes d'autorégulation.

La fréquence et l'importance des infractions illustrent le gouffre entre principes éthiques décrits dans les codes de bonne conduite des industriels et leur réelle mise en pratique.

Les auteurs proposent plusieurs améliorations aux règlements actuels, incluant un contrôle préalable plus important, un contrôle de la publicité plus actif, ainsi que des amendes plus importantes et de rendre publiques les infractions. Cependant, ils constatent que l'industrie ne peut pas être impartiale. Les biais rapportés, comme des erreurs dans le design ou la description d'essais cliniques, ne peuvent pas être combattus uniquement par la surveillance et les sanctions. Les amendes perçues par les autorités compétentes pourraient être utilisées pour financer des études et

Table 1: Infractions du code enregistrées entre 2004 et 2012 en Suède et au Royaume-Uni

	Suède	Royaume-Uni
Infractions enregistrées entre 2004 et 2012	536	597
Moyen de détection		
Surveillance active	47%	0.2%
Industrie	28%	26%
Professionnels de santé	7.4%	40%
Autres individus	3.7%	21%
Agence gouvernementale	11% (MPA)	o.8% (MHRA)

Source: Zettergvist et al., 2015

Table 2: Résumé des données principales

	Suède	Royaume-Uni
Plus grand nombre de violations	58% de déclarations inexactes 23% de non-conformations aux changements demandés (par rapport à des infractions précédentes) 23% de promotion avant ou hors AMM 15% de promotion au public	
Nombre d'entreprises en infraction	27	36
	46 en violation au total sur les deux pays 7 en violation plus de 10 fois chacune	
Taxes collectées en moyennes pour infraction par an*	€447,000	€765,000
Pourcentage du chiffre de vente payé en taxes*	0.014%	0.0051%
Infractions particulièrement graves	17%	16%
* Données de 2009 à 2012		

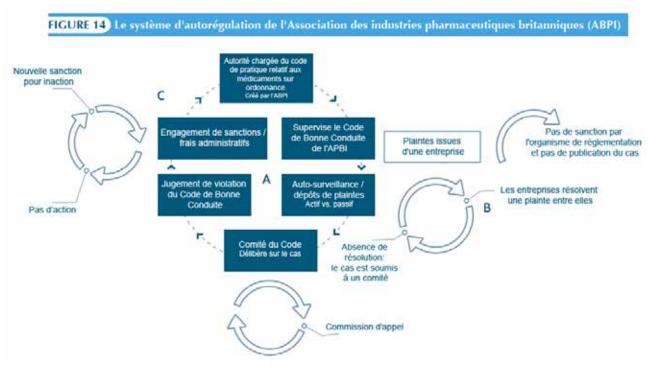
Source: Zettergvist et al., 2015

Pourquoi l'autorégulation ne fonctionne pas

Sans une surveillance efficace et l'application stricte d'un cadre légal, le contrôle de la publicité pour les produits de santé n'aura qu'un faible impact. L'autorégulation par l'industrie pharmaceutique n'est pas suffisante pour la protection de la santé publique car :

- il s'agit d'un conflit d'intérêt. Les règles sont établies et appliquées par ceux là mêmes qui ont des intérêts commerciaux.
- ce n'est pas établi par la loi mais suivi volontairement. Ce n'est pas applicable à toute l'industrie mais uniquement à ceux qui décident de s'y engager.
- ▲ il a lieu trop tard. Les contrôles préalables sont souvent absents, et la surveillance n'est pas assez préventive. Les infractions ne sont détectées qu'après que les consommateurs ou professionnels de santé aient été impactés. Les sanctions sont retardées et ont moins d'influences sur la société.
- les sanctions économiques sont trop faibles, équivalentes à moins de 1% des volumes de vente annuel. Elles contribuent également aux coûts induits pour l'organisation du système d'autorégulation plutôt que de financer les compensations pour les dommages provoqués par la publicité illicite, et n'offrent pas de réel effet dissuasif.

La figure 14 schématise un exemple d'autorégulation selon le ABPI. L'ABPI a développé le code de bonne conduite pour l'industrie pharmaceutique et a créé l'Autorité pour le code de bonne conduite de la prescription médicale « *Prescription Medicines Code of Practice Authority* » (PMCPA) pour encadrer son propre code.



Ce diagramme montre que les infractions au code précédent toute sanction ou enregistrement public. Représentation schématique des procédures de l'ABPI. Chaque système d'autorégulation peut fonctionner différemment. A) un cas présumé de non-conformité est détecté après une plainte, ou, plus rarement, par leur propre surveillance. B) La plupart des plaintes venant de l'industrie ne progresseront jamais jusqu'au statut de cas à enquêter, le plus souvent car les accords entre industries leur permettent de corriger leurs délits mineurs. C) Les infractions qui sont sanctionnées ne sont pas nécessairement suivies du retrait ou de la correction du problème. Les travaux de Zettergvist et al. (2015) le démontrent par le nombre important d'infractions pour «manquement au respect des engagements». D) Les frais engagés par les industriels ne contribuent qu'au financement du système d'autorégulation.

EN BREF: LES REGLEMENTATIONS

L'industrie pharmaceutique est encadrée par :

- Le cadre législatif Européen
- Les lois nationales de chaque Etat membre intégrant les recommandations européennes
- Les codes de bonne conduite volontaires (autorégulation)
- Le cadre législatif Européen sensé réguler la publicité destinée aux professionnels de santé est assez permissif. Les règlements européens ont pour but d'encadrer, plutôt que d'interdire, les pratiques pouvant influer sur la bonne pratique du soin.
- Les autorités compétentes nationales délèguent leurs responsabilités aux organes d'autorégulation des industries. Mais l'autorégulation n'est pas fiable en soi.
- Les cadres législatifs européens et nationaux doivent être réformés pour garantir que les réglementations encadrant l'information sur les médicaments soient centrée sur la sécurité pour les patients. Cela doit inclure le contrôle préalable puis la surveillance de toutes les formes de publicités.
- Les pratiques contraires à l'éthique sont fréquentes au sein de l'UE. Les règlementations qui encadrent la publicité pour les produits de santé doivent être renforcées, ou elles continueront d'avoir un impact limité.

Conflits d'intérêts

Selon la définition de l'Académie de Médecine des Etats-Unis de 2009 : un conflit d'intérêts est un ensemble de circonstances générant le risque que le jugement ou les actions d'un professionnel à propos d'un intérêt premier soient indûment influencés pas un intérêt secondaire.

Les points clés de l'éthique relative à toute interaction de professionnels de santé avec l'industrie pharmaceutique est la compréhension que les valeurs du soin, comme celles du bien-être de la société et de la science, devraient prévaloir sur les impératifs commerciaux et les considérations pécuniaires (Association Médicale Mondiale, 2013).

Les professionnels de santé ont adhéré à un haut degré de déontologie. Leur engagement à placer la santé des patients au premier plan nécessite une distance avec les situations où leur jugement clinique peut être influencé par des considérations pouvant entrer en conflit avec l'intérêt supérieur des patients.

Dans leur majorité, si les professionnels de santé comprenaient dans quelle mesure l'exposition à la promotion pharmaceutique peut compromettre l'intégrité de leur prise de décisions cliniques, ils l'éviteraient. Ainsi que l'a fait remarquer Michael Rawlins, président

de l'Agence de Régulation du Médicament et des Produits de Santé du Royaume-Uni, et ancien président de l'Institut National pour la Santé et l'excellence du Soin :

« Peu de médecins envisagent qu'ils aient pu être corrompus. La majorité des médecins croie ne pas être atteinte par l'approche séductrice des représentant(e)s des industries pharmaceutiques ; que la propagande promotionnelle ne les influence pas ; qu'il est possible de bénéficier de la « générosité » que sont les cadeaux, repas et hébergement sans répercussion sur leur prescription. Le niveau avec lequel la profession médicale, majoritairement composée de personnes respectables, peut se laisser berner est proprement extraordinaire. Autrement dit : la propension du corps médical à se laisser duper est tout simplement extraordinaire. Aucune firme pharmaceutique ne dépense l'argent de ses actionnaires lors d'acte de générosité désintéressée. »

En effet, beaucoup de professionnels de santé sont sincèrement persuadés qu'ils ne sont pas affectés par les cadeaux et autres moyens d'influence des firmes pharmaceutiques. Cependant, comme nous l'avons vu, de nombreuses études scientifiques ont démontré le contraire. L'influence n'est pas nécessairement consciente. De nombreux partis pris arrivent avec la combinaison de facteurs comme la charge de travail, la pression de rentabilité ou encore le manque de temps disponible pour s'informer de manière objective. Et ce sont justement ces circonstances qu'exploitent les compagnies pharmaceutiques.

Ce comportement est aussi acquis. L'influence de l'industrie est devenue une norme sociale dans le milieu de la santé. Accepter des cadeaux de l'industrie ou encore recevoir des messages promotionnels est un comportement acceptable depuis des décennies. Il est naturel pour nous de chercher chez nos pairs la validation de notre propre comportementet même de rationaliser un comportement où l'on peut identifier un conflit d'intérêt (Sah & Fugh-Berman, 2013). Par exemple, les professionnels de santé peuvent se sentir mal à l'aise à l'idée de rencontrer un commercial ou de recevoir des cadeaux, mais puisque les seniors ou les collègues le font, cela diminue le sentiment de conflit.

Le changement commence avec vous

Les étudiants en médecine et les professionnels de santé doivent trouver des moyens de reconnaître et de contourner l'influence de l'industrie qui impacte négativement la prise de décision clinique. Si un nombre critique de professionnels de santé évite d'être redevable auprès des entreprises et si le prestige académique équivaut à une relation distante avec l'industrie «une nouvelle norme sociale pourrait émerger qui rejetterait les rapports chargés de conflit d'intérêt» (Sah & Fugh-Berman, 2013). Cette norme promouvrait le soin du patient et l'intégrité scientifique, plutôt que de l'ébranler.

ENCADRE 8

Le Test de la Une

Un outil d'analyse éthique utile est le test de la «Une». Il requiert de se demander : Comment me sentirais-je si l'action que j'envisage arrive en une du journal local ? Que penserait-on des faits rapportés de la situation ? Comment mes actions seraient-elles perçues ?

Si vous vous sentez inconfortable, ou si vous sentez que les faits ont le potentiel d'être mal interprétés, la meilleure solution est de ne pas le faire.

Ce test est utile analytiquement parce qu'il encourage chacun à penser à la manière dont ses actions peuvent être perçues par le monde extérieur. Les individus ont tendance à rationaliser leurs actions, souvent en débutant leur analyse par ce qu'ils veulent faire puis en raisonnant à l'envers pour justifier à postériori leur décision.

Meilleurs pratiques de prescription

Les patients ont droit à des soins de qualité. Les fournir devrait être le but et la responsabilité de tout professionnel de santé. Avant tout, ne pas nuire ; les patients ont le droit d'être protégés de toute préjudice superflu. Pour cela prescrire et administrer doit toujours prendre en compte l'équilibre entre le bénéfice potentiel et la possibilité de nuire.

« Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire. »— Philippe Pinel, 1745–1826

Les professionnels de santé doivent toujours faire leur possible pour prendre des décisions thérapeutiques fondées sur des sources d'information non biaisées et de haute qualité. En plus des informations des autorités de régulation, vérifier des preuves cliniques indépendantes (comme les revues systématiques) peut aider à comprendre les effets d'un traitement. (Voir l'annexe pour des exemples de sources d'information indépendantes).

EN BREF: CHANGER LES COMPORTEMENTS

- Les professionnels de santé se sont engagés à suivre une conduite éthique de qualité. Ils sont ainsi amenés à se dégager de situations pour lesquelles leur jugement clinique peut être influencé par des considérations secondaires en conflit potentiel avec l'intérêt premier du patient.
- Le test de la une est un outil efficace pour comprendre comment les actions de chacun peuvent être perçues comme conflictuelles avec vos devoirs en tant que professionnels de santé.
- La bonne pratique médicale repose sur:
- La capacité à reconnaître et à prendre en compte les effets trompeurs des activités et objets promotionnels ;
- Une compréhension des partis pris commerciaux ;
- Se fier à des preuves non-biaisées, de haute qualité sur les effets des médicaments.

ATELIER 3

Le changement démarre maintenant

Au sein d'un groupe, développez votre propre charte de comportement à laquelle vous vous conformerez. Elle doit contenir.

- 3 principes centraux que vous allez suivre lors de vos rapports avec l'industrie pharmaceutique.
- 6 actions que vous allez entreprendre pour vous permettre de vivre selon ses principes.

Partagez vos chartes au sein du groupe et réunissez-les en une seule. Imprimez la charte finale et affichez-la dans un endroit où vous pouvez la voir.

Annexes: Liens et contacts utiles

Collaboration Cochrane

Organisation internationale indépendance qui réalise des revues systématiques sur les actes thérapeutiques. Fournit une base de données de revues de la littérature. http://www.cochrane.org/fr/evidence

Community Catalyst

Organisation à but non-lucratif basée aux Etats-Unis ayant pour rôle de représenter les consommateurs dans le domaine de la santé publique. Ils ont publié une série d'aides à l'évaluation critique, Conlict of Interest Policy Guide for Medical Schools and Academic Medical Centers (Guide pratique de la gestion du conflit d'intérêt pour les écoles de médecine et les centres académique médicaux).

www.communitycatalyst.org/initiativesand-issues/initiatives/prescription-reform/conlict-of-interest-policy-guide

Drug and Therapeutics Bulletin

Journal scientifique publiant des évaluations indépendantes et des conseils de bonne pratique, concernant des traitements en particuliers aussi bien que la gestion globale d'une pathologie, s'adressant aux médecins, pharmaciens et autre professionnels de santé. Membre de l'International Society of Drug Bulletins.

http://dtb.bmj.com

Formindep

Association française qui agit « pour une formation et une information médicale indépendante » . www.formindep.org

Geneesmiddelenbulletin

Revue pharmaceutique indépendante hollandaise encourageant l'utilisation raisonnée des médicaments. Les publications sont développées de concert avec des experts et mises à disposition périodiquement. Membre de l'International Society of Drug Bulletins. http://geneesmiddelenbulletin.com (Disponible en anglais)

International Society of Drug Bulletins

Réseau international de revues et journaux sur les médicaments et thérapeutiques. Financièrement et intellectuellement indépendante de l'industrie pharmaceutique. Comprend des membres issus de 14 pays d'Europe.

www.isdbweb.org

Healthy Skepticism

Organisation internationale à but non-lucratif ayant pour but d'améliorer la santé en limitant l'impact négatif résultant de la promotion pharmaceutique trompeuse en informant les professionnels de santé et le grand public.

www.healthyskepticism.org/global

No Gracias

Organisation civile indépendante militant pour la transparence, l'intégrité et l'équité en matière de politique de santé, de santé publique et de recherche biomédicale. Le mouvement international comprend Healthy Skepticism, No Free Lunch, No Grazie, Pago Io, Gezonde Scepsis et Mein Essen zahl ich selbst.

www.nogracias.eu

PharmAware

Réseau de professionnels de santé, d'étudiants et d'autres individus investis. A pour but d'améliorer la santé en limitant les dommages causés par le marketing inapproprié, trompeur, ou immoral utilisé pour les produits et services de santé, en particulier par la promotion pharmaceutique trompeuse aux Royaumes-Unis.

www.pharmaware.co.uk

PharmedOut

Projet du Centre Medical de l'Université de Georgetown (Georgetown University Medical Center) qui promeut la prescription basée sur la preuve et sensibilise les professionnels de santé sur les stratégies marketing pharmaceutiques.

www.pharmedout.org

Prescribers' Letter

Service de souscription pour les prescripteur fournissant des mises à jour sur les nouveautés médicamenteuses. Le service est assuré par une lettre mensuelle, ainsi que des «documents détaillés», accessibles en continu. Ne contient ni publicité, ni autre forme de soutien financier de l'industrie pharmaceutique.

http://prescribersletter.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=PRL

Prescrire

Association à but non-lucratif de formation médicale continue fournissant une information indépendant aux professionnels de santé sur les médicaments et les stratégies thérapeutiques et diagnostiques. Publie un mensuel en français et une éditions internationale en anglais ainsi qu'un supplément annuel sur les interactions médicamenteuses en français. Membre de la Société Internationale des Revues sur les Médicaments.

www.english.prescrire.org

RxIsk

Site internet indépendant permettant aux patients, docteurs et pharmaciens de rechercher un médicament et de signaler les effets indésirables de ceux-ci.

www.rxisk.org

Therapeutics' Letter

Lettre bimensuelle cernant des sujets thérapeutiques problématiques. La procédure implique une revue de la littérature et la rédaction du message par différents groupes de travail de la Therapeutics Initiative de l'Université de Colombie Britannique au Canada. Organisation indépendante, aussi du gouvernement, de l'industrie pharmaceutique que d'autres groupes d'investisseurs. Membre de l'International Society of Drug Bulletins.

www.ti.ubc.ca/TherapeuticsLetter

The Medical Letter

Organisation à but non-lucratif qui publie dans sa newsletter des évaluations des nouveaux médicaments sur prescription et des revues comparant des médicaments utilisés dans des maladies répandues. Uniquement financée par les frais d'inscription et n'accepte pas les bourses, dons, ou fonds d'une quelconque autre source. Ne vend pas de réimpression aux entreprises à but promotionnel et ne tolère aucune forme de publicité dans ses publications. http://secure.medicalletter.org

Universities Allied for Essential Medicines

Organisation à but non-lucratif issue d'un mouvement global des étudiants universitaires. Milite pour un meilleur accès aux médicaments et aux innovations médicales dans les pays à revenu faible ou moyen, une recherche médicale en concordance avec les besoins des peuples à l'échelle mondiale, et l'autonomisation des étudiants afin de répondre à la crise de l'accès et de l'innovation.

http://uaem.org

Worst Pills, Best Pills

«Seconde opinion» d'experts indépendants concernant plus de 1800 médicaments de prescription, en libre accès et supplémentations. Projet du Public Citizen's Health Research Group et membre de l'International Society of Drug Bulletin. N'accepte aucune aide industrielle ou gouvernementale, ni publicité.

www.worstpills.org

Bibliographie

Adair RF, Holmgren L (2005). Do drug samples influence resident prescribing behavior? A randomized trial. The American Journal of Medicine, 118(8):881-884.

Alexander GC, Zhang J & Basu A (2008). Characteristics of patients receiving pharmaceutical samples and association between sample receipt and out-of-pocket prescription costs. Med Care, 46(4): 394-402.

Association of the British Pharmaceutical Industry (2015). Code of practice for the pharmaceutical industry 2015. (www.pmcpa.org.uk/thecode/Documents/PMCPA%20Code%20of%20Practice%202015-NOV14_WEB.pdf, accessed 22 July 2015).

Austad KE, Avorn J & Kesselheim AS (2011). Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: A systematic review. PLoS Med, 8(5):e1001037.

Bazian (2014). Effectiveness of Tamiflu and Relenza questioned. NHS Choices, 10 April (www.nhs.uk/news/2014/04April/Pages/questions-over-tamiflu-relenza-effectiveness.aspx, accessed 23 September 2015).

Becker A, Dörter F, Eckhardt K, Viniol A, Baum E, Kochen MM, Lexchin J, Wegscheider K & Donner-Banzhoff N (2011). The association between a journal's source of revenue and the drug recommendations made in the articles it publishes. CMAJ, 183(5).

Bernard S (2013). Why product life-cycle management fails Pharma: Time for a re-think? Pharmaceutical Executive, February 1.

Bindslev JB, Schroll J, Gøtzsche PC & Lundh A (2013). Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross sectional study. BMC Medical Ethics, 14:19.

Boltri JM, Gordon ER & Vogel RL (2002). Effect of antihypertensive samples on physician prescribing patterns. Family Medicine Journal, 34:729-731.

Boumil MM, Cutrel ES, Lowney KE & Berman HA (2012). Pharmaceutical speakers' bureaus, academic freedom and the management of promotional speaking at academic medical centers. J Law MedEthics, 40(2):311-25.

Brennan TA, Rothman DJ, Blank J, Blumenthal D, Chimonus SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton J & and Smelser N (2006). Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers. Journal of the American Medical Association, 295(4):429-433.

Brody H (2005). The company we keep: Why physicians should refuse to see pharmaceutical representatives. Ann Fam Med, 3:82-86.

Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, Rao SR, Moy B, Feibelmann S & Goold SD (2007). Institutional academic industry relationships. JAMA, 298(15):1779-1786.

Carneiro AV & Costa J (2013). Off-label prescription: Practice and problems. Rev Port Cardiol, 32 (9):681-686.

Carroll AE, Vreeman RC, Buddenbaum T & Inui TS (2007). To what extent do educational interventions impact medical trainees' attitudes and behaviors regarding industry-trainee and industry-physician relationships? Pediatrics, 120(6):e1528-e1535.

Chew LD, O'Young, TS, Hazlet TK, Bradley KA, Maynard C & Lessler DS (2000). A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behaviour. JGIM, 15:478-483.

Chimonas S & Kassirer JP (2009). No more free drug samples? PLoS Med, 6(5):e1000074.

Choudhry NK, Levin R & Avorn J (2008). The economic consequences of non-evidence-based clopidogrel use. Am Heart J, 155(5):904-9.

Clarke T & Pierson R (2015). FDA approves 'female Viagra' with strong warning. Reuters, 19 August (www.reuters.com/article/2015/08/19/us-pink-viagra-fda-idUSKCN0QN2BH20150819, accessed 3 September).

Cochrane (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Community Cochrane, 3 January (http://community.cochrane.org/features/neuraminidase-inhibitors-preventing-and-treating-influenza-healthy-adults-and-children, accessed 25 September 2015).

Cutting Edge Information (2008). Large pharmaceutical companies tend to pay triple what other size companies do for KOL speakers. Market Wired, 19 March (http://www.marketwired.com/press-release/large-pharmaceutical-companies-tend-pay-triple-what-other-size-companies-do-kol-speakers-834122.htm, accessed 2 September 2015).

Dana J & Loewenstein GA (2003). Social science perspective on gifts to physicians from industry. JAMA, 290(2):252-5.

Davies N (2015). Pharma gets serious about drug adherence. eyeforpharma, 19 November (http://social. eyeforpharma.com/commercial/pharma-gets-serious-about-drug-adherence, accessed 26 July 2015).

Dolgin E (2010). Big pharma moves from 'blockbuster' to 'niche busters. Nature Medicine, 16:837. Dolgin K (2015). Adherence programs: What works? eyeforpharma, 8 January (http://social.eyeforpharma.com/column/adherence-programs-what-works, accessed 26 July 2015).

Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012). The imperative to share clinical study reports: recommendations from the tamiflu experience. PLoS Med, 9(4):e1001201.

Etain B, Guittet L, Weiss N, Gajdos V & Katsahian S (2014). Attitudes of medical students towards conflict of interest: A national survey in France. PLoS ONE, 9(3):e92858.

European Commission, Competition DG (2009). Pharmaceutical Sector Inquiry: Final Report, 8 July.

European Commission (2012). Pharmacovigilance, MEMO/12/737, 4 October (http://europa.eu/rapid/pressrelease_MEMO-12-737_en.htm?locale=en, accessed 27 October 2015).

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2014). EFPIA code on the disclosure of transfers of value from pharmaceutical companies to healthcare professionals and healthcare organizations. (http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia-disclosure-code-2014.pdf, accessed 6 July 2015).

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2014). EFPIA code on the promotion of prescription only medicines to, and interactions with, healthcare professionals. (http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia-hcp-code-2014.pdf, accessed 6 July 2015).

European Medicines Agency (2009). Raptiva (efalizumab): Withdrawal of the marketing authorisation

in the European Union. [Press Release.] (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500009129.pdf, accessed 3 September 2015).

European Parliament (2012). Dangerous drugs: better EU safety monitoring in response to Mediator scandal. [Press Release.] (www.europarl.europa.eu/news/sv/news-room/content/20120907IPR50815/html/Dangerous-drugs-better-EU-safety-monitoring-in-response-to-Mediator-scandal, accessed 27 October 2015).

Farmaindustria (2014). Creatividades publicitarias: Cuando se elige un medicamento de marca se obtiene mucho más. Aunque cueste lo mismo. (www.farmaindustria.es/web/ 56 creatividad-publicitaria/cuando-se-elige-un-medicamento-de-marca-se-obtiene-mucho-masaunque-cueste-lo-mismo, accessed 2 October 2015).

Food and Drug Administration (2015). FDA approves first treatment for sexual desire disorder. [Press Release.] (www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm, accessed 3 September 2015).

Foisset E (2012). Étude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes. Medical Thesis, Universite de Bretagne Occidentale.

Fugh-Berman A, Alladin & Chow J (2006). Advertising in Medical Journals: Should Current Practices Change? Plos Med, 3(7): e303. doi: 10.1371/journal.pmed.003030.

Fugh-Berman A, Ahari S (2007). Following the script: How drug reps make friends and influence doctors. PLoS Med, 4(4):e150.

Fugh-Berman A & Melnick D (2008). Off-label promotion, on-target sales. PLoS Med, 5(10):e210.

Gaffney A (2013). French regulator charged with manslaughter for role in diabetes drug scandal. RAPS, 22 March (www.raps.org/focus-online/news/news-article-view/article/3066/, accessed 27 October 2015).

Gagnon MA (2012). Corporate influence over clinical research: considering the alternatives. Prescrire Int, 21(129).

Gagnon MA (2015). New drug pricing: does it make any sense? Prescrire Int, 24(162).

Garcinia Cambogia Where to buy (2015). (http://garciniacambogiawheretobuy.net, accessed 19 August 2015).

Gibson SG & Lemmens T (2014). Niche markets and evidence assessment in transition: A critical review of proposed drug reforms. Medical Law Review, 22(2):200-220.

Gibson S, Raziee HR & Lemmens T (2015). Why the Shift? Taking a Closer Look at the Growing Interest in Niche Markets and Personalized Medicine. World Med Health, 7(1):3-27.

Gøtzsche PC, Kassirer JP, Woolley KL, Wager E, Jacobs A, Gertel A, et al. (2009). What should be done to tackle ghostwriting in the medical literature? PLoS Med, 6(2):e1000023.

Gøtzsche PC (2011). Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. Trials, 12:249.

Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham G, Levy G, Shoor S & Ray WA (2005). Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study'. The Lancet, 365:475-81.

Grande D, Frosch DL, Perkins AW & Kahn BE (2009). Effect of exposure to small pharmaceutical promotional items on treatment preferences. Arch Intern Med, 169(9):887-93.

Gray A, Hoffman J & Mansfield PR (2009). 'Pharmaceutical sales representatives' in Understanding and responding to pharmaceutical promotion: A practical guide. World Health Organization and Health Action International, Amsterdam.

Health Projects for Latvia (2014). Health Projects for Latvia presentation for HAI Europe annual general meeting, 24-25 October 2014. [Powerpoint slides.] Amsterdam.

Health Action International & Corporate Europe Observatory (2012). Divide and conquer: A look behind the scenes of the EU pharmaceutical industry lobby. Health Action International, Amsterdam. Healthy Skepticism (2009). Amylin and Eli Lilly's Byetta® (exenatide injection) for type 2 diabetes. (www. healthyskepticism.org/global/adwatch/issue/us2009-10, accessed 3 July 2015).

Healthy Skepticism (2009). Lescol (fluvastatin) from Novartis. (www.healthyskepticism.org/global/adwatch/issue/it2009-09, accessed 3 July 2015).

Heath I (2006). Combating disease-mongering, daunting but nonetheless essential. PLoS Med, 3(4):e146.

Hess J & Litalien S (2005). Battle for the market: Branded drug companies' secret weapons generic drug makers must know. Journal of Generic Medicines, 3(1):20-29.

Horton R (2015). What is Medicine's 5 sigma? The Lancet, 385(9976). House of Commons Health Committee (2005). 'The influence of the pharmaceutical industry' in Fourth Report of Session 2004-05, Volume I. London, The House of Commons.

Hyman PL, Hochman ME, Shaw JG & Steinman MA (2007). Attitudes of preclinical and clinical medical students toward interactions with the pharmaceutical industry. Acad Med, 82(1):94-9.

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (2012). IFPMA Code of Practice. www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_Code_of_Practice_2012_new_logo.pdf, accessed 18 December 2015).

Institute of Medicine (2009). Conflict of interest in medical research, education and practice. The National Academies Press, Washington.

Jahnke K, Kremer MS, Schmidt CO, Kochen MM & Chenot JF (2014). German medical students' exposure and attitudes towards pharmaceutical promotion: A cross-sectional survey. GMS Zeitschrift für Medizinsiche Ausbildung, 31(3):doc 32.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J & Heneghan CJ (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4:CD008965.

Jong GW, Stricker BH & Sturkenboom M (2004). Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. BMJ, 328:931.

Jureidini J & Clothier R (2009). Elsevier should divest itself of either its medical publishing or pharmaceutical services division. The Lancet, 374:375.

Komesaroff PA & Kerridge IH (2002). Ethical issues concerning the relationships between medical practitioners and the pharmaceutical industry. Med J Aust, 4;176(3):118-21.

Lamkin M. & Elliott C. (2014). Curing the disobedient patient: Medication adherence programs as pharmaceutical marketing tools. The Journal of Law, Medicine & Ethics, 42:492-500.

Larkin M (2004). Warner-Lambert found guilty of promoting Neurontin off label. The Lancet Neurol, 3:387.

Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Ravel M, Tufanaru C & Abi-Jaoude E (2015). Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ, 351:h4320.

Lea D, Spigset O & Slørdal L (2010). Norwegian medical students' attitudes towards the pharmaceutical industry. Eur J Clin Pharmacol, 66(7):727-33.

Lenzer J, Hoffman H, Furberg C & Ioannidiset J (2013). Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. BMJ, 347:f5535.

Leonardo-Alves T, Martins de Freitas AF, van Eijk MEC & Mantel-Teeuwisse AK (2014). Compliance of disease awareness campaigns in printed Dutch media with national and international regulatory guidelines. PLoS ONE, 9(9):e106599. 58

Lexchin J (2006). Bigger and better: How Pfizer redefined erectile dysfunction. PLoS Med, 3(4):e132.

Lieb K & Koch C (2013). Medical students' attitudes to and contact with the pharmaceutical industry: a survey at eight German university hospitals. Dtsch Arztebl Int, 110(35-36):584-590.

Loder E, Tovey D & Godlee F (2014). The Tamiflu trials. BMJ, 348:g2630.

Makhinson M (2010). Biases in medication prescribing: The case of second-generation antipsychotics. Journal of Psychiatric Practice, 16(1):15-21.

Manchanda P & Honka E (2013). The effects and role of direct-to-physician marketing in the pharmaceutical industry: An integrative review, Yale Journal of Health Policy, Law and Ethics. 5(2).

Mansfield PR, Lexchin J, Wen LS, Grandori L, McCoy CP, Hoffman JR, Ramos J & Jureidini JN (2006). Educating health professionals about drug and device promotion: advocates' recommendations. PloS Med, 3(11):e451.

Manz C, Ross JS & Grande D (2014). Marketing to physicians in a digital world. N Engl J Med, 371:1857-1859.

Matheson A (2011). How industry uses the ICMJE guidelines to manipulate authorship—and how they should be revised. PLoS Med, 8(8):e1001072.

McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H & Kaiser T (2010). Reporting bias in medical research: A narrative review. Trials, 11:37.

Medimix International (2007). The European doctor is online: Survey finds a majority of physicians in the top five EU countries like internet surveys. Medimix International, 6 March (www.medimix.net/ content/ european-doctor-online-survey-finds-majority-physicians-top-five-eu-countries-internet-surve, accessed 4 August 2015).

Mintzes B (2005). Educational initiatives for medical and pharmacy students about drug promotion. An international cross-sectional survey. World Health Organization and Health Action International, Geneva.

Mintzes, B, Lexchin J, Sutherland JM, Beaulieu MD, Wilkes MS, Durrieu G & Reynolds E (2013). Pharmaceutical sales representatives and patient safety: a comparative prospective study of information quality in Canada, France and the United States. J Gen Intern Med, 28(10):1368-75.

Moynihan R, Heath I & Henry D (2002). Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ, 324(7342): 886-891.

Moynihan R (2008). Key opinion leaders. Independent experts or drug representatives in disguise? BMJ, 336:1402.

Murray S, Brophy J & Palepu A (2010). Open Medicine's ghost and guest authorship policy. Open Med, 4(1):11-12.

Norris P, Herxheimer A, Lexchin J & Mansfield P (2005). Drug promotion: What we know, what we have yet to learn. World Health Organization and Health Action International, Geneva.

Organisation for Economic Cooperation and Development, European Union (2014). Health at a Glance: Europe 2014. OECD Publishing, Paris.

Othman N, Vitry A & Roughead EE. (2009). Quality of pharmaceutical advertisements in medical journals: a systematic review. PLoS One, 4(7):e6350.

Othman N, Vitry AI, Roughead EE, Ismail SB & Omar K (2010). Medicines information provided by pharmaceutical representatives: a comparative study in Australia and Malaysia. BMC Public Health, 10:743.

Perehudoff K & Leonardo-Alves T (2011). The patient and consumer voice and pharmaceutical industry 59 sponsorship. Health Action International, Amsterdam.

Prescrire Int (2011). The Mediator scandal in France: key dates, key issues, Prescrire Int., 20(121):280.

Prescrire Int (2012). New drugs and indications in 2011. France is better focused on patients' interests after the Mediator° scandal, but stagnation elsewhere.

Prescrire Int, 21(126):106-110. Prescrire Int (2012). Corporate influence over clinical research: considering the alternatives. Prescrire Int, 21(129).

Podolsky SH & Greene JA (2008). A historical perspective of pharmaceutical promotion and physician education. JAMA, 20: 300(7):831-3.

ProPublica (2015). Has your doctor received drug company money? (www.propublica.org, accessed 19 August 2015). Radley DC (2006). Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med, 166(9):1021-6.

Rawlins MD (1984). Doctors and the drug makers. The Lancet, 324:8406.

Reid L & Herder M (2013). The speakers' bureau system: a form of peer selling. Open Med, 7(2):e31-9.

Rising K, Bacchetti P & Bero L (2008). Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: A review of publication and presentation. PLoS Med, 5(11):e217.

Roehr B (2015). FDA committee recommends approval for "female Viagra". BMJ, 350:h3097.

Sagarin, BJ Cialdini RB, Rice, WE & Serna SB (2002). Dispelling the illusion of invulnerability: motivations and mechanisms of resistance to persuasion. Journal of Personality and Social Psychology, 83(3):526-41.

Sah S & Fugh-Berman A (2013). Physicians under the Influence: Social Psychology and Industry Marketing Strategies. Journal of Law, Medicine and Ethics, 41(3): 665-672.

Sample I (2009). Viagra: the profitable pill. The Guardian, 16 November (www.theguardian.com/business/2009/nov/16/viagra-pfizer-drug-pill-profit, accessed 17 August 2015).

Sashi CM (2012). Customer engagement, buyerseller relationships, and social media. Management Decision, 5(2):253-272.

Schofield H (2011). France braced for diabetic drug scandal report. BBC News, 11 January (www.bbc.com/news/world-europe-12155639, accessed 27 October 2015).

Schott G, Dünnweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pachl H & Ludwig WD (2013). Does the pharmaceutical industry influence guidelines? Two examples from Germany. Dtsch Arztebl Int, 110(35-36):575-583.

Scott H & Martinez B (2005). To sell their drugs, companies increasingly rely on doctors. The Wall Street Journal, 15 July (www.wsj.com/articles/SB112138815452186385, accessed 5 October 2015).

Sierles FS, Brodkey AC, Cleary LM, McCurdy FA, Mintz M, Frank J, Lynn DJ, Chao J, Morgenstern BZ, Shore W & Woodard JL (2005). Medical students' exposure to and attitudes about drug company interactions: a national survey. JAMA, 294(9):1034-42.

Smith SR, Hams M & Wilkinson W (2013). Conflict of interest policy guide for medical schools and academic medical centers. Community Catalyst. Toolkit series (www.communitycatalyst.org/initiatives-and-issues/initiatives/prescription-reform/conflict-of-interest-policy-guide, accessed 17 June 2015).

Sismondo S. (2013). You're not just a paid monkey reading slides: how key opinion leaders explain and justify their work. Edmund J Safra Working Papers, No. 26.

Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N & Vitry AI (2010). Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. PLoS Med, 7(10):e1000352.

Stanford School of Medicine (2015). Standford research into the impact of tobacco advertising. (http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/images.php?token2=fm_st001.php&token1=fm_img0002. php&theme_file=fm_mt001.php&theme_name=Doctors%20Smoking&subtheme_name=More%20 Doctors%20Smoke%20Camels, accessed 2 July 2015).

Steinman MA, Shiplak MG & McPhee SJ (2001). Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. The American Journal of Medicine, 110(7):551-557.

Tadena N (2015). Allergan launches 'Actually She Can' ad campaign. The Wall Street Journal, 21 July (http://blogs.wsj.com/cmo/2015/07/21/allergan-launches-actually-she-can-ad-campaign/, accessed 2 September 2015).

Trout J (2008). In search of the obvious: The antidote for today's marketing mess. John Wiley and Sons, New Jersey.

Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Soares-Weiser K, Bella AJ, Deforge D, Garritty C, Ansari M, Sampson M, Daniel R & Moher D (2009). Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. Evidence Report/Technology Assessment No.171 (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Centre under Contract No. 290-02-0021). AHRQ Publication No. 08(09)-E016, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

Tuffs A (2004). Only 6% of drug advertising material is supported by evidence. BMJ, 328:485.

Van Nuland S & Damen Z (2010). Public information as a marketing tool. Promotion of diseases and medicines. Gezonde Scepsis, Utrecht.

Villanueva P, Peiro S, Livrero J & Pereiro I (2003). Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journal. The Lancet, 361(9351):27-32.

Wazana, A (2000). Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA, 283(3):373-380.

Wedzicha JA, Steinbrook R & Kassirer JP (2014). Should medical journals publish sponsored content? BMJ, 348:g352.

Wilson D (2011). Drug app comes free, ads included. The New York Times, 28 July (www.nytimes. com/2011/07/29/business/the-epocrates-app-provides-drug-information-and-drug-ads.html?_r=0, accessed 3 October 2015).

Wislar JS, Flanagin A, Fontanarosa PB & Deangelis CD (2011). Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. BMJ, 343:d6128.

World Health Organization (1988). Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization & Health Action International (2009). Understanding and responding to pharmaceutical promotion: A practical guide. Health Action International, Amsterdam.

World Medical Association (2013). WMA declaration of Helsinki: ethical principles for research involving human subjects (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/, accessed 20 July 2015).

Zetterqvist AV, Merlo J & Mulinari S (2015). Complaints, complainants, and rulings regarding drug promotion in the United Kingdom and Sweden 2004-2012: A quantitative and qualitative study of pharmaceutical industry self-regulation. PLoS Med, 12(2):e1001785.

Zetterqvist AV & Mulinari S (2013). Misleading advertising for antidepressants in Sweden: A failure of pharmaceutical industry self-regulation. PLOS ONE, 8(5):e62609.