

Doit-on inclure des données non publiées (abrégés de congrès) dans les évaluations des comités de pharmacologie ?

Benoît Cossette, Martin Turgeon, Nathalie Letarte, Céline Dupont

Résumé :

Objectif : Présenter une revue de la littérature médicale sur l'utilisation des données probantes non publiées et la méthodologie utilisée par le Programme de gestion thérapeutique des médicaments pour la prise en compte de ces données lors de la préparation d'évaluations destinées aux comités de pharmacologie.

Mise en contexte : Le fait que les études positives soient plus souvent publiées que les études négatives et le long délai entre la présentation des résultats lors de congrès et leur publication subséquente sont des arguments en faveur de l'utilisation des données non publiées. Par contre, l'information limitée disponible dans l'abrégé et le fait que de nombreuses analyses ont montré des différences importantes entre l'abrégé et la publication subséquente démontrent les limites associées à l'utilisation de données non publiées. L'analyse des abrégés et des publications pour le trastuzumab (cancer sein adjuvant) démontre une concordance parfaite entre le résumé et l'article publié, ce qui n'est pas le cas pour le bortezomib (myélome multiple), pour lequel on note des différences importantes à propos de l'innocuité.

Conclusion : Les comités de pharmacologie devraient tenir compte du statut de publication lors de la prise de décision et devraient analyser avec rigueur et prudence une demande supportée uniquement par des données non publiées.

Mots clés : abrégé, publication, biais

Introduction

Lors de la préparation d'évaluations de médicaments pour les comités de pharmacologie, les pharmaciens doivent décider s'ils incluent ou non des données non publiées, habituellement des abrégés présentés dans des congrès. Il ne s'agit pas d'une controverse récente; Cook et collaborateurs, dans une publication de 1993, décrivaient les principaux enjeux associés à cette décision, tels que le biais possible de publication des résultats positifs par rapport aux résultats négatifs, la fiabilité des données non publiées et l'absence, dans l'abrégé, de plusieurs infor-

mations essentielles à une prise de décision éclairée¹. Ces enjeux sont repris dans une publication de 2006, qui analyse l'expérience du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de Grande Bretagne dans la préparation de ses évaluations².

Dans le cadre de l'élaboration de sa méthodologie de fonctionnement, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM), qui est une collaboration des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec, a analysé la littérature pertinente. Le PGTM a également comparé les abrégés de congrès aux publications subséquentes pour deux médicaments pour lesquels il a eu à préparer une évaluation récemment, soit le trastuzumab, pour le traitement adjuvant du cancer du sein, et le bortezomib, pour le traitement du myélome multiple.

Méthodologie

Une revue de littérature médicale a été réalisée à l'aide de Medline (Ovid) à partir des mots clés suivants : « publication », « publishing », « publication bias », « congresses », « abstracting and indexing ». Les références des articles retenus ont été révisées. La fonction « Related articles » de PubMed a également été utilisée à partir des articles retenus pour identifier des articles apparentés. Parmi les stratégies de recherche, cette fonction de PubMed s'est avérée la plus efficace en termes de nombre d'articles pertinents identifiés et en fonction du temps consacrée à la recherche.

Benoît Cossette, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Programme de gestion thérapeutique des médicaments du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Martin Turgeon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Programme de gestion thérapeutique des médicaments du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Programme de gestion thérapeutique des médicaments du Centre hospitalier de l'université de Montréal

Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Programme de gestion thérapeutique des médicaments du Centre universitaire de santé McGill

Résultats

Études positives citées plus fréquemment que les études négatives

Un premier argument en faveur de l'inclusion d'études non publiées provient de nombreuses études qui démontrent que les études positives sont publiées plus fréquemment que les études négatives. La référence la plus complète sur le sujet est probablement une revue du groupe Cochrane, mise à jour en novembre 2004, qui regroupe les données de 79 analyses incluant 29 729 abrégés, dont 12 987 ont été publiés pour un taux de publication de 44,5 % (IC 95 %; 43,9-45,1)³. Les études rapportant des résultats positifs (tels qu'ils ont été décrits par les auteurs) sont plus souvent publiées (RR = 1,28 ; IC 95 %, 1,15-1,42) que les études présentant des résultats négatifs. Les auteurs ont également identifié d'autres caractéristiques associées au taux de publication, telles que : présentation orale (RR = 1,28 ; IC 95 %, 1,09-1,49), étude présentée lors du congrès (R = 1,78 ; IC 95 %, 1,50-2,12), étude de devis randomisé (RR = 1,24 ; IC 95 %, 1,14-1,36) et étude de type recherche fondamentale (RR = 0,79 ; IC 95 %, 0,70-0,89).

Pour connaître les raisons pour lesquelles les résumés n'avaient pas été publiés, Weber et coll. ont évalué les abrégés inclus dans le programme du congrès de 1991 de la *Society for Academic Emergency Medicine*⁴. Ils ont répertorié 266 abrégés pour lesquels aucune publication ne semblait disponible. Ils ont contacté les auteurs pour constater que seulement 20 % d'entre eux avaient soumis un manuscrit. La principale raison évoquée par les chercheurs pour ne pas avoir soumis leurs articles était le manque de temps (40 %), l'idée que l'étude ne serait probablement pas acceptée (20 %). Seulement 4 % des répondants ont dit ne pas avoir cherché à faire publier leur article parce que les résultats de l'analyse étaient négatifs.

Dans le domaine de l'oncologie, Krzyzanowska et coll. ont questionné les auteurs d'abrégés sur les raisons qui les avaient poussés à ne pas les publier⁵. Trente-quatre auteurs ont donné 59 raisons, la principale (41 %) étant le manque de temps, de fonds ou de ressources. Quinze pourcent des auteurs avaient soumis un manuscrit qui avait été refusé.

Les éditeurs du *Journal of the American Medical Association* ont évalué s'il existait, sur le plan éditorial, un biais en faveur de résultats positifs⁶. Ils ont évalué 745 manuscrits soumis au périodique, dont 17,9 % avaient été publiés. L'analyse était limitée aux études de devis contrôlé. Après avoir fait les ajustements nécessaires pour les caractéristiques des études (multicentrique, nombre de participants, etc.) et les indicateurs de qualité (description des retraits, de la méthode de randomisation, etc.), ils ont constaté que le rapport de cote de publication des études positives était de 1,30 (IC 95 %, 0,87-1,96) ce qui amène les auteurs à conclure à l'absence de biais sur le plan éditorial.

Délai entre la disponibilité des données au congrès et leur publication subséquente

Une autre observation qui peut favoriser la prise en compte d'études non publiées est le délai important qui peut s'écouler entre la présentation des données et leur publication subséquente. Dans certaines circonstances, on peut juger déraisonnable le délai d'attente de la publication avant d'offrir le traitement aux patients.

La revue Cochrane est probablement à nouveau la source d'information la plus complète sur le sujet³. La revue inclut vingt études, dont onze ont évalué le délai médian, pour une médiane à la publication de 17 mois (étendue de 9 à 29 mois), et neuf études ayant évalué le délai médian, pour une médiane à la publication de 21 mois (étendue de 12 à 32 mois).

En ce qui concerne le délai de publication en fonction du devis, une étude a évalué la publication subséquente d'études randomisées de phase III avec un nombre important de patients (≥ 200) lors du congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* entre 1989 et 1998. Le délai médian de publication était de 2,7 ans. Les études présentant des résultats significatifs étant publiées en 2,2 ans tandis que les études comportant des résultats non significatifs l'étaient en 3 ans⁵.

Toma et coll. ont, quant à eux, évalué la publication subséquente d'abrégés présentés lors des congrès de 1999 à 2002 de l'*American College of Cardiology*, en analysant ceux présentés lors de la séance de « dernière minute » (*late breaking trials session*) par rapport aux autres séances. Les études présentées lors de la séance de « dernière minute » étaient publiées en médiane 11,5 mois après leur présentation comparativement à un délai de 22 mois (RC ajusté : 1,80 ; IC95 %, 1,24-2,91) pour les autres séances, et ce, même lorsque les variables confondantes suivantes, soit la taille de l'échantillon, les conclusions de l'étude et le devis de type randomisé ou contrôlé, étaient incluses dans l'analyse⁷.

Différences entre les données de l'abrégé et de la publication complète

De multiples études démontrent qu'il existe souvent des différences importantes entre la présentation initiale (habituellement un abrégé présenté dans le cadre d'un congrès) des résultats et leur publication complète subséquente, et ce, pour plusieurs spécialités médicales. Aucune revue systématique ou méta-analyse portant sur le sujet n'ayant été identifiée, les études citées ci-dessous ont été sélectionnées par les auteurs et sont, à leur avis, représentatives de la littérature scientifique qu'ils ont revue.

Pour le domaine de l'orthopédie, trois publications sont particulièrement intéressantes⁸⁻¹⁰. Dans les mesures communes aux trois articles, on trouve, entre autres, le nombre de patients évalués qui diffère dans la publication complète par rapport à la publication initiale dans 18,2 % à 43,7 %

des études. Les études de Bhandari et Preston se basent sur une plus grande quantité d'études pour déterminer si le nombre de participants a été modifié dans le sens d'un accroissement ou d'une diminution entre l'abrége et la publication^{8,10}. Les résultats demeuraient les mêmes pour 78,0 % à 92,1 % (objectif primaire) et 70,8 % à 79,2 % (objectif secondaire) des études^{8,10}. La publication de Guryel a évalué les changements au niveau des résultats sans prendre en compte le type d'objectif et a noté des modifications dans 10,9 % des études⁹. On observe une constance dans les conclusions des auteurs dans 93,4 % et 96,2 % des études évaluées^{8,10}.

Chokkalingam et coll. ont évalué, dans 53 études, les différences qui existent entre les données présentées initialement lors de deux congrès d'ophtalmologie en 1988 et 1989 et leur publication subséquente¹¹. Le nombre de patients inclus dans l'analyse différait dans 33 % des cas, les résultats d'au moins une variable différaient dans 25 % des cas, et dans 47 % des cas, la moyenne de la différence relative à la pression intra-oculaire divergeait. Les auteurs rapportent par contre que les différences étaient souvent peu importantes.

Ospina et coll. ont évalué les abrégés de toutes les études randomisées et contrôlées, présentées aux conférences de 1995 à 2003 de la *Society for Academic Emergency Medicine*¹². Les auteurs ont identifié 383 études, dont 194 ont fait l'objet d'une publication complète. La comparaison entre l'abrége et la publication ne révèle pas de différence statistiquement significative pour l'objectif primaire. Par contre, les conclusions des auteurs sont différentes entre l'abrége et la publication, l'abrége recommandant plus souvent l'adoption de l'intervention expérimentale que la publication complète. Des différences significatives ont également été observées quant à la description de la méthode de randomisation, des procédures pour garantir l'insu et des patients retirés de l'étude ou ayant abandonné.

Dans le domaine de la pédiatrie, une étude a évalué 264 paires d'abrégés et de publications complètes tirées des congrès de 1992 à 1995 de la *Society for Pediatric Research*¹². En ce qui concerne le nombre de sujets, une diminution a été notée dans 10,8 % des études et une augmentation dans 48,3 % d'entre elles. Quant aux résultats, ils ont été modifiés : qualifiés de « non significatifs » dans l'abrége, ils étaient devenus significatifs dans la publication dans 4 % des études et l'inverse dans 8,9 % des études. Concernant les conclusions des auteurs, elles ont été modifiées dans 5 % des cas, passant dans 2,1 % des cas de « favorisant le traitement » dans l'abrége à « favorisant le groupe contrôle » et l'inverse dans 2,9 % des cas.

Finalement, dans le domaine de la cardiologie, Toma et coll. ont évalué 148 paires d'abrégés et de publications complètes subséquentes des congrès de 1999 à 2002 de l'*American College of Cardiology*⁷. Le nombre de sujets inclus dans l'analyse différait entre l'abrége et la publica-

tion complète dans 24 % des études avec une différence de plus de 10 % dans 7 % des études. Sur le plan des résultats, on notait des différences entre l'abrége et la publication complète dans 60 des 148 (41 %) paires. Dans 20 de ces 60 études, les résultats étaient qualifiés de « statistiquement significatifs » soit dans l'abrége, soit dans la publication complète mais non dans les deux à la fois.

Information limitée disponible sous forme d'abrége

L'évaluation de la qualité méthodologique des études est l'une des étapes essentielles du processus d'évaluation d'un médicament par le PGTM. Certaines informations sont essentielles à cette évaluation, mais ces informations sont souvent absentes des abrégés.

À titre d'exemple, Krzyzanowska et coll. ont évalué 510 abrégés d'études, randomisées incluant au moins 200 patients, présentés aux congrès de 1989 à 1998 de l'*American Society of Clinical Oncology*¹⁴. Les auteurs ont noté l'absence d'éléments majeurs, tels que l'identification de l'objectif primaire dans 20 % des abrégés et l'information quant à l'analyse des données par intention de traiter dans 10 % des abrégés. Il devient donc impossible d'évaluer les éventuels biais inhérents à l'étude. L'information est plus complète en ce qui concerne la présentation des résultats, puisqu'une valeur de p ou un intervalle de confiance étaient présentés dans 86 % des études.

Évaluations du trastuzumab et du bortezomib

Avec la presque instantanéité de la diffusion de l'information propre à notre époque, les comités de pharmacologie ont souvent à faire face à une prise de décision dans un contexte de données fragmentaires. Très concrètement, les cliniciens assistent à un congrès où de nouvelles données sont présentées et, dès leur retour au pays, font la demande pour l'ajout du médicament ou de la nouvelle indication à leur arsenal médicamenteux. L'étude est alors rarement publiée et l'évaluation est basée sur un abrégé de quelques centaines de mots ou d'une présentation quand elle est disponible.

Le PGTM a régulièrement à faire face à des données fragmentaires lors de la préparation de ses évaluations. Une analyse des données préliminaires par rapport aux données complètes a été menée pour l'évaluation du trastuzumab, pour le traitement adjuvant du cancer du sein, et du bortezomib, pour le traitement du myélome multiple.

Trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein

Deux études majeures (chacune > 3000 patientes), soit l'étude *HERceptin adjuvant trial* (HERA) et la combinaison des études du *National surgical adjuvant breast and bowel project* (NSABP-B31) et du *North central cancer treatment group protocol* (NCCTG-N9831) ont été présen-

tées au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en mai 2005. Aucun abrégé n'était disponible, mais les présentations complètes l'étaient sur le site internet de l'*American Society of Clinical Oncology* (www.asco.org). Les études ont toutes deux été publiées dans le *New England Journal of Medicine* du 20 octobre 2005^{15,16}.

Une comparaison des données de la présentation avec les données de la publication, pour l'étude HERA, révèle une concordance parfaite pour les variables vérifiées soit : le nombre de patients inclus dans l'analyse, l'objectif primaire, les principales variables d'efficacité et d'innocuité et la conclusion. Pour ces mêmes variables, la concordance est presque parfaite entre les études du NSABP-B31 et du NCCTG- N9831. Les seules différences observées sur le plan de l'efficacité sont l'ajout d'un événement à l'analyse primaire pour le groupe trastuzumab et l'ajout d'un événement à l'analyse des récurrences distales pour le groupe contrôle. Les différences quant à l'innocuité sont l'ajout d'un patient présentant une insuffisance cardiaque dans chacun des groupes. Ces différences ne changent en rien l'évaluation de l'étude faite à partir de la présentation par rapport à la publication.

La disponibilité de deux études randomisées de taille importante, qui démontrent des résultats similaires, d'une ampleur très importante pour le domaine de l'oncologie en plus de l'expérience déjà acquise avec le trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique, sont tous des éléments favorables à cette nouvelle indication. Le coût très élevé du trastuzumab (environ 42 500 \$ pour un traitement d'un an) doit également être pris en considération.

Bortezomib pour le traitement du myélome multiple

L'analyse de la concordance des données du bortezomib se limite à l'étude APEX, la première et seule étude randomisée évaluant le bortezomib pour le traitement du myélome multiple. Des études non randomisées ont également été menées. Des résultats provisoires de l'étude APEX ont été présentés une première fois au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en juin 2004¹⁷ puis les résultats finals (abrégé seulement, présentation non disponible) au congrès de l'*American Society of Hematology* en décembre 2004¹⁸. L'étude a été publiée dans le numéro du 16 juin 2005 du *New England Journal of Medicine*¹⁹.

La comparaison a été faite entre les données de l'abrégé de l'*American Society of Hematology* et la publication du *New England Journal of Medicine*. La concordance est parfaite quant au nombre de patients inclus dans l'analyse de l'objectif primaire, des principales variables d'efficacité et de la conclusion, mais une différence importante est à noter sur le plan de l'innocuité. L'abrégé rapporte que la fréquence d'événements indésirables de catégorie supérieure ou égale à trois et que le taux d'interruptions de trai-

tement étaient similaires pour les différents traitements appliqués à tous les patients, tandis que la publication rapporte que le taux d'événements indésirables de catégorie quatre, d'événements indésirables jugés sérieux et d'interruptions de traitement en raison d'événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, le taux global d'événements indésirables de catégorie trois était significativement plus élevé dans le groupe bortezomib. L'abrégé de la publication donne une idée de la différence existant entre les deux groupes en matière d'événements indésirables. En effet, des événements indésirables de catégorie trois ou quatre s'étaient produits chez 75 % des patients recevant le bortezomib et chez 60 % de ceux recevant la dexaméthasone. Une comparaison directe des données d'innocuité de l'abrégé de l'*American Society of Hematology* avec les données d'innocuité tirées de la publication du *New England Journal of Medicine* est impossible en raison des façons différentes de regrouper les variables. L'impression générale donnée par l'abrégé est que les toxicités sont différentes entre les médicaments mais que leur ampleur est comparable. La publication du *New England Journal of Medicine* donne plus d'informations et la constatation est différente. Cette constatation est reprise dans l'éditorial accompagnant l'étude qui mentionne que : « Les auteurs ne mettent pas l'accent sur la différence d'innocuité globale qui existe entre les deux thérapies, mais celle-ci n'est pas à négliger. »

Discussion

La préparation d'une évaluation pour le comité de pharmacologie implique, entre autres, la recherche de l'ensemble des données probantes et leur analyse critique. Ces résultats sont souvent disponibles seulement sous forme d'abrégé de congrès, et le pharmacien doit alors décider de l'inclusion ou de l'exclusion de ces données dans ses évaluations des médicaments.

La littérature scientifique portant sur le biais de publication indique que les études positives sont plus souvent publiées que les études négatives. La majorité des arguments menant à cette conclusion provient de la comparaison de données présentées lors de congrès par rapport à leur publication subséquente. On note également un biais de publication pour les abrégés soumis par rapport aux abrégés acceptés pour un congrès. Une revue systématique a évalué que les études dont les résultats sont positifs étaient acceptées dans 59 % des cas tandis que celles dont les résultats sont négatifs l'étaient dans 48 % des cas pour un rapport de cote de 1,67 (IC 95 %, 1,16-2,39)²⁰.

En raison de ce biais de publication possible et du délai entre la présentation et la publication, qui peut être relativement long, les données non publiées devraient être incluses dans l'évaluation du médicament, mais ces données devraient être clairement identifiées et séparées des données publiées. Chaque cas étant unique, il revient alors

au comité de pharmacologie de statuer sur la prise en considération de ces données lors de la prise de décision.

De nombreuses études ont démontré que les données présentées lors de congrès étaient modifiées lors de leur publication dans un pourcentage non négligeable de cas, et ce, pour des variables aussi fondamentales que le nombre de patients inclus dans l'analyse ou la conclusion. Cette situation invite à une analyse très critique de l'information disponible sous forme d'abrégié.

Une partie de l'analyse critique d'un abrégié ou d'une publication consiste en la vérification de ce qui est rapporté par rapport au protocole initial. Cette vérification peut être faite par la révision du protocole lorsque celui-ci est publié, habituellement au début de l'étude, ou par la vérification du protocole de l'étude dans une base de données maintenant obligatoire pour la majorité des périodiques médicaux²¹. Cette vérification de l'information publiée par rapport au protocole initial constitue également une étape importante, puisque des auteurs ont démontré un biais qui favorise les résultats positifs, quant aux résultats (*outcomes*) rapportés (*reporting bias*). Chan et coll. ont évalué 105 protocoles d'études randomisées qui avaient reçu une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada entre 1990 et 1998²². De ces protocoles, 48, qui avaient été publiés, permettaient la comparaison entre les deux sources de données. Les auteurs ont noté un biais de publication favorisant les données positives quant aux résultats d'efficacité (RC=2,7 ; IC 95 %, 1,5-5,0) et quant aux données d'innocuité, bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif (RC=7,7 ; IC 95 %, 0,5-111). Des différences jugées majeures (résultat primaire dont il n'est pas fait mention dans la publication, résultat primaire rapporté comme secondaire dans la publication, nouveau résultat primaire rapporté dans la publication ou résultat primaire différent de celui utilisé pour le calcul de puissance) ont été identifiées dans 40 % des publications. Aucun amendement n'avait été soumis aux Instituts de recherche en santé du Canada.

Certains des auteurs précédents ont réalisé une évaluation similaire à partir des protocoles de recherche soumis à des comités d'éthique au Danemark²³. L'analyse démontre un biais favorisant les résultats positifs, tant pour les résultats concernant l'efficacité (RC=2,4 ; IC 95 %, 1,4-4,0) que l'innocuité (RC=4,7 ; IC 95 %, 1,8-12,0). Des différences majeures (même définition que pour l'étude précédente) ont été notées dans 62 % des études.

La revue de la littérature médicale n'a pas permis d'identifier d'étude spécifique relative à l'évaluation des médicaments, et les articles ayant fait l'objet de la revue ne donnaient pas assez de détails permettant de juger de la contribution des études pharmacologiques au nombre total d'études incluses. Par contre, les conclusions similaires obtenues pour des champs thérapeutiques très diversifiés dans lesquels les médicaments jouent un rôle majeur laissent croire que les études ayant fait l'objet de la revue sont très pertinentes pour le travail du pharmacien lors de

la préparation d'évaluations pour les comités de pharmacologie.

Conclusion

En raison du biais de publication possible favorisant les résultats positifs et du délai entre la présentation des résultats et leur publication subséquente, les données non publiées sont incluses dans les évaluations préparées par le PGTM pour les comités de pharmacologie. Par contre, le statut de publication est clairement indiqué dans le document, puisque ces données sont souvent fragmentaires et que la littérature médicale démontre que le pourcentage de cas de modifications de variables fondamentales n'est pas négligeable. Les comités de pharmacologie devraient tenir compte du fait que l'article a été publié lors de la prise de décision et devraient analyser avec rigueur et prudence une demande de prise en compte d'un médicament, qui s'appuie uniquement sur des données non publiées. Une mise à jour du document faisant suite à la publication des données complètes pourrait s'avérer un mécanisme de suivi intéressant et nécessaire.

La méthodologie présentée dans l'article résulte des travaux de tous les membres du PGTM participant à la rédaction et à la révision des documents. Les auteurs ainsi que les membres ci-dessous participent aux travaux :

D^r Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-SJ)

Nathalie Boudreau, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^{re} Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

D^r Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

D^{re} Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-SJ)

Pour toute correspondance :

Benoît Cossette

Département de pharmacie

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Hôpital Fleurimont

3001, 12^e Avenue Nord

Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Téléphone : 819 346-1110 poste 14523

Télécopieur : 819 829-3295

Courriel : bcossette.chus@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To present a literature review on the use of non-published data and the methods used by the Programme de gestion thérapeutique des médicaments in the consideration of data to be presented to pharmacy and therapeutics committees.

Context: The fact that studies with positive outcomes are more often published than those with negative outcomes and the fact that there is a long delay between the presentation of results at conferences and their subsequent publication are two arguments in favor of using unpublished data. The limited information available from the abstract, however, and the fact that numerous analyses have shown important differences between the abstract and the subsequent publication demonstrate the limits associated with using non-published data. The analysis of abstracts and publications for trastuzumab (adjuvant treatment of breast cancer) has shown perfect concordance between the abstract and published article, a concordance that is not the case for bortezomib (multiple myeloma), where important differences were observed with respect to safety information.

Conclusion: Pharmacy and therapeutics committees should consider only published articles and should rigorously and prudently analyze any request supported only by non-published data.

Key words: abstract, publication, bias

Références

1. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A et coll. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
2. Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T, Haycox A, Williamson PR. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technol Assess* 2006;10:1-166.
3. Scherer R, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. 2005. The Cochrane Database of Methodology Reviews 2005, issue 2. Chichester: John Wiley; 2005.
4. Weber EJ, Callahan ML, Wears RL, Barton C, Young G. Unpublished research from a medical specialty meeting: why investigators fail to publish. *JAMA* 1998;280:257-9.
5. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003;290:495-501.
6. Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagan A, Hogan JW et coll. Publication bias in editorial decision making. *JAMA* 2002;287:2825-8.
7. Toma M, McAlister FA, Bialy L, Adams D, Vandermeer B, Armstrong PW. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:1281-7.
8. Bhandari M, Devereaux PJ, Guyatt GH, Cook DJ, Swiontkowski MF, Sprague S et coll. An observational study of orthopaedic abstracts and subsequent full-text publications. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:615-21.
9. Guryel E, Durrant AW, Alakeson R, Ricketts DM. From presentation to publication: the natural history of orthopaedic abstracts in the United Kingdom. *Postgrad Med J* 2006;82:70-2.
10. Preston CF, Bhandari M, Fulkerson E, Ginat D, Egol KA, Koval KJ. The Consistency Between Scientific Papers Presented at the Orthopaedic Trauma Association and their Subsequent Full-Text Publication. *J Orthop Trauma* 2006;20:129-33.
11. Chokkalingam A, Scherer R, Dickersin K. Agreement of data in abstracts compared to full publications. *Controlled Clinical Trials* 1998;19:61S-2S.
12. Ospina MB, Kelly K, Klassen TP, Rowe BH. Publication bias of randomized controlled trials in emergency medicine. *Acad Emerg Med* 2006;13:102-8.
13. Klassen TP, Wiebe N, Russell K, Stevens K, Hartling L, Craig WR et coll. Abstracts of randomized controlled trials presented at the society for pediatric research meeting: an example of publication bias. *Arch Ped Adolesc Med* 2002;15:474-9.
14. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Brezden-Masley C, Dent R, Tannock IF. Quality of abstracts describing randomized trials in the proceedings of American Society of Clinical Oncology meetings: guidelines for improved reporting. *J Clin Oncol* 2004;22:1993-9.
15. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et coll. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
16. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et coll. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
17. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et coll. Bortezomib vs. dexamethasone in relapsed multiple myeloma: A phase 3 randomized study. *J Clin Onc* 2004;22:14S:Abstrégé 6511.
18. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T. Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: final report of the APEX study. *Blood* 2004;104:Abstrégé 336.5.
19. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T et coll. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Eng J Med* 2005;352:2487-98.
20. von Elm E, Costanza MC, Walder B, Tramer MR. More insight into the fate of biomedical meeting abstracts: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:12.
21. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R et coll. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2004;171:606-7.
22. Chan AW, Kneze-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004;171:735-40.
23. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.