

Cette présentation a été effectuée le 22 novembre 2007, au cours de la conférence « Accès aux médicaments et mondialisation : enjeux éthiques et sociaux » dans le cadre des Journées annuelles de santé publique (JASP) 2007. L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP, à l'adresse <http://www.inspq.qc.ca/archives/>.

Qu'attend-on des agences du médicament & des compagnies pharmaceutiques pour protéger le public des effets indésirables des nouveaux produits?

Journées Annuelles de Santé Publique
Montréal, Canada
20-23 novembre 2007

Barton Cobert, MD, FACP, FACG, FFPM
Medidata Solutions Worldwide, Inc.
New York, NY, USA

Agenda

- Perceptions & problems
- The state of the art of drug safety for marketed drugs
- Stakeholder views
- Drivers for change
- Trends, changes and predictions

Programme

- Perceptions et problèmes
- La situation actuelle de la PV pour les médicaments lancés sur le marché
- Points de vue des participants
- Moteurs de changement, tendances, et prévisions

Perceptions: The US

NY Times articles (2005-7):

- In Training Video, Merck Said Vioxx Did Not Increase Risk of Heart Attack
- For Merck, Vioxx Paper Trail Won't Go Away
- In the Money and in Court. The next wave of drug lawsuits is coming
- Psychiatrists, Children and the Drug Industry's Role
- Narcotic Maker Guilty of Deceit over Marketing
- Drug Files Show Maker Promoted Unapproved Use
- Drug Makers Pay for Lunch As They Pitch Doctors Reaping Millions for Use of Anemia Drugs
- Medicine and the Drug Industry, a Morality Tale
- Hooked: How Medicine's Dependence on the Pharmaceutical Industry Undermines Professional Ethics
- Psychiatrists Top List in Drug Maker Gifts
- Narcotic Maker Guilty of Deceit Over Marketing: \$600M fine

Perceptions - USA

- Articles du New York Times (2005-7)
 - Dans une vidéo de formation, Merck dit que le Vioxx n'a pas augmenté le risque de crise cardiaque
 - Pour Merck, des documents concernant le Vioxx ne vont pas disparaître
 - Financièrement et juridiquement, les prochains procès de médicament arrivent
 - Les psychiatres, les enfants et le rôle de l'industrie pharmaceutique
 - Fabricant de narcotique coupable de mensonges dans son marketing - amende de \$600 million
 - Des sociétés pharmaceutiques utilisent des indications non-autorisées pour la vente des produits
 - Sociétés offrent des repas pour la promotion de leurs produits – Entassant des millions pour les médicaments contre l'anémie
 - La médecine et l'industrie pharmaceutique, un conte de moralité
 - Accroché : Comment la dépendance de la médecine à l'égard de l'industrie pharmaceutique mine l'éthique professionnelle
 - Les psychiatres en tête des bénéficiaires de cadeaux de l'industrie pharmaceutique

Perceptions: Canada - 1

“Finally, I think we have to stop thinking of the regulatory process as a black box and think of it as a continuous stream. Once products are on the market, we still need to look for evidence of safety. We need a system in Canada where greater oversight takes place.”

Dr. Mary Wiktorowicz, York University

<http://www.chspr.ubc.ca/files/publications/2006/chspr06-10.pdf>

Perceptions: Canada - 1

- “En conclusion, je pense que nous devons cesser de penser que le processus réglementaire est une boîte noire et penser qu’il s’agit d’un fleuve qui coule. Une fois que les produits sont sur le marché, nous devons toujours rechercher des preuves de la sûreté. Nous avons besoin d’un système au Canada qui exerce une meilleure surveillance.”

Dr. Mary Wiktorowicz, York University
<http://www.chspr.ubc.ca/files/publications/2006/chspr06-10.pdf>

Perceptions: Canada - 2

Regarding Health Canada “...they tend to rely on industry so much, because they haven't had the resources. They've had to find other ways to work with industry, get industry to comply with their standards because they are under-resourced.”

Dr. Mary Wiktorowicz, York University
<http://www.yorku.ca/yilife/2007/01-Jan/01-08/media.htm>

Perceptions: Canada - 2

- Concernant Santé Canada « ... ils ont eu tendance à compter beaucoup sur l'industrie pharmaceutique à cause de leur manque de ressources. Ils ont dû trouver d'autres façons de travailler avec l'industrie, et obliger l'industrie à se conformer à leurs normes car leurs ressources sont insuffisantes. »

Dr. Mary Wiktorowicz, York University

<http://www.yorku.ca/yife/2007/01-Jan/01-08/media.htm>

Perceptions: Canada - 3

Terence Young, Drug Safety Canada:

- Creating a safety agency independent of drug companies that provides extensive, user-friendly lists of possible side-effects and alternatives to prescribed drugs.
- Requiring all adverse drug reactions to be reported by doctors.
- Removing potential conflicts of interest from the health-care system.

<http://www.cbc.ca/health/story/2005/03/01/drug-safety050301.html>

Perceptions: Canada - 3

Terence Young, Drug Safety Canada:

- Il faut créer une agence de pharmacovigilance indépendante des compagnies pharmaceutiques, qui fournirait les listes complètes et faciles à utiliser des effets secondaires possibles et les solutions alternatives aux médicaments prescrits.
- Il faut exiger que la notification des effets indésirables, par les médecins, soit obligatoire.
- Il faut retirer les conflits d'intérêt potentiels du système de soins médicaux.

<http://www.cbc.ca/health/story/2005/03/01/drug-safety050301.html>

Problems Cited in Drug Safety

- Drug withdrawals
 - Since 1980 twenty major product withdrawals from the world markets primarily due to toxicity or changes in the benefit/risk status of the drugs
- Toxicity is only first discovered long after marketing starts
- Companies & HAs are not open or straightforward about safety issues
- Perception & expectations: All drugs are safe and effective
- Too liberal use of drugs in patients who don't need them
- Drug interactions (polypharmacy)
- Direct to consumer advertising
- Insufficient funding for drug safety in companies or HAs
- Economic (\$\$) & political issues rather than safety issues drive decisions
- Dishonesty, cover-ups, unethical actions
- Treating the drug (and medical world in general) as a business or industry like any other rather than recognizing health care (including availability of drugs at reasonable cost) as a right of all human beings
- Media coverage

Problèmes perçus dans la PV

- Retraits de médicaments
 - Depuis 1980, vingt produits importants ont été retirés des marchés mondiaux, à cause de leur toxicité ou d'un changement dans l'analyse "avantage/risque" (benefit risk)
- C'est longtemps après le lancement d'un médicament que l'on peut découvrir sa toxicité
- Les agences et les compagnies ne sont ni ouvertes ni franches au sujet de la toxicité des médicaments
- Perception et attentes : Tous les médicaments sont sûrs et efficaces (safe & effective)
- Utilisation trop libérale des médicaments chez les patients qui n'en ont pas besoin
- Interactions médicamenteuses (la polypharmacie)
- La publicité faite directement au consommateur (direct to the consumer advertising)
- Budgets insuffisants pour la PV dans les agences et les sociétés
- Décisions prises pour des raisons économiques (\$\$) et politiques plutôt que pour des raisons de santé
- La malhonnêteté, les scandales cachés (cover-ups), les actions déshonorables et non-déontologiques
- Traiter l'industrie pharmaceutique (et le monde médical en général) comme un tout autre business au lieu de traiter la santé comme un droit humain (médicaments disponibles à un coût raisonnable)
- Couverture médiatique

Time to Withdrawal for Problem Drugs

- Time from approval to withdrawal is too long:
 - Vioxx: 1999-2004
 - Baycol: 1997-2001
 - Bextra: 2001-2005
- There is too much patient morbidity & even mortality during these signal evaluation periods

Temps nécessaire pour retirer du marché un médicament à problème

- Délai trop long entre autorisation et retrait:
Vioxx : 1999-2004
Baycol : 1997-2001
Bextra : 2001-2005
- Il y a trop de morbidité et même de mortalité pendant l'évaluation du signal de toxicité

State of the Art: How Adverse Events Are Discovered

Etat actuel des connaissances

Comment nous découvrons les effets secondaires

Before Marketing (Clinical Trials)

- Recommendations for long-term treatments for non-life threatening conditions:
 - 1500 patients total
 - 300 - 600 for 6-months
 - 100 for one year
- Clinical trials done before marketing usually study no more than 5,000 – 10,000 patients on the drug (plus controls).
- **This is insufficient to adequately characterize a drug's safety profile. Rare AEs will not be discovered.**

Avant le lancement sur le marché essais cliniques

- Avant l'autorisation de mise sur le marché, les recommandations pour les médicaments utilisés à long terme pour maladies non-fatales:
 - 1500 patients au total dont
 - 300 - 600 pour 6 mois
 - 100 pour un an
- Les essais cliniques avant l'AMM comprennent normalement entre 5.000 à 10.000 malades traités avec le produit (témoins en plus).
- Ceci est insuffisant pour caractériser avec justesse le profil de la sécurité et de la toxicité d'un médicament. Les effets secondaires rares ne seront pas découverts.

Study Size to Pick Up Rare AEs

AE Occurrence Rate	Level of Probability (Confidence Interval)	
	80%	95%
1:500	804	1,497
1:1,000	1,609	2,995
1:50,000	80,472	149,786

Rule of 3: You need 3x N patients studied without a particular AE to have a 95% confidence that you really won't see this AE.

Nombre de malades étudiés nécessaire à la découverte des effets rares

Taux de l'Effet Secondaire	Niveau de Probabilité (Intervalle de Confiance)	
	80%	95%
1:500	804	1,497
1:1,000	1,609	2,995
1:50,000	80,472	149,786

Règle de 3 : Besoin de 3 fois le nombre de malades étudiés qui n'ont pas un effet secondaire particulier pour avoir une confiance de 95% de ne pas trouver cet effet plus tard.

The Situation at Launch: Safety Profile Not Fully Established

- Few patients have been studied; rare AEs are not yet seen
- A narrow patient group is studied to get marketing approval (e.g. non-diabetic, non-pregnant, not old, not young, not hypertensive, non-smokers) to help ensure successful clinical trials
- Once a drug is marketed it is used in the general population as physicians, in most jurisdictions, may prescribe any drug to any patient
- Some company data is hidden, proprietary or obscure.

La situation lors du lancement : le profil de toxicité n'est pas établi

- Peu de patients étudiés ; effets rares pas encore vus
- Le groupe de patients étudiés pour obtenir l'approbation de vente est étroit. Par exemple pas de diabétiques, de gens âgés, de femmes enceintes, d'enfants, d'hypertensifs, de fumeurs. Ceci aide à assurer que les essais cliniques réussissent
- Une fois qu'un médicament est lancé sur le marché, les médecins peuvent prescrire le produit dans la population générale; c-à-d, on peut donner n'importe quel médicament à n'importe quel patient.
- Le profil complet de toxicité n'est pas disponible au grand public (secrets commerciaux).

Post-Marketing

- Primary mechanism for obtaining AEs: voluntary reporting by pharmacists, nurses, MDs and, in some countries, consumers & patients
 - Relies on luck & good will of the reporters
 - Significant effort to hunt down patient records
 - No compensation; privacy issues
- Health authorities only receive, at best, ~10% of all AEs that occur. Most are never reported.
- There is no good, single, complete database of AEs anywhere in the world. Each health authority has a database of some sort. Each company has a database for its own drugs

Après l'AMM

- Principal mécanisme pour obtenir effets secondaires : le signalement volontaire par les pharmaciens, les infirmières, les médecins et, dans certains pays, par les consommateurs et les patients
 - Fondé sur la chance et sur la bonne volonté des rapporteurs
 - Efforts importants pour obtenir les dossiers nécessaires (hospitaliers, complémentaires) pour compléter et mieux comprendre chaque cas
 - Aucune compensation monétaire ; problèmes de protection de données privées
- Au maximum, ~10% de tous les effets secondaires sont rapportés.
- Il n'y a aucune base de données complète d'effets secondaires dans le monde.
 - Chaque agence de santé nationale a une base de données généralement des cas locaux seulement.
 - Chaque compagnie a une base de données pour ses propres drogues seulement.
 - Peu d'échanges de données entre elles

Spontaneous Reports to FDA

- FDA direct spontaneous reports 2004 (25,553):
 - Pharmacists 37%
 - MDs 12%
 - Nurses 11%
 - Consumers 17%
 - Unknown 23%
- Company to FDA reports 2004 (400,000)
- Similar situations in other countries
- **Is this acceptable?**

Notifications spontanées des effets secondaires auprès du FDA

- Rapports spontanés directs en 2004 (25,553):
 - Pharmaciens 37%
 - Médecins 12%
 - Infirmières 11%
 - Consommateurs 17%
 - Inconnus 23%
- 37% MDs 12% aux rapports de FDA 2004 (400,000) même situations dans d'autres pays est-ce acceptable ?

Is The Current System a Success or Failure?

- **Success:** The spontaneous reporting system allowed rare and serious AEs to be discovered resulting in the removal of bad drugs from the market in a rational & scientific manner based on medical evidence. This is a success & validation of the system.
- **Failure:** Spontaneous reporting is not a system. It relies on luck (someone chooses to report) not systematic science. It can take years to discover certain major problems after much suffering and many deaths. And who knows what we haven't picked up that is still out there on the market!
 - Google search (9-Aug-07): "FDA + failure"=1,990,000 hits

Le système actuel succès ou échec?

- **Succès:** Le système de collecte spontanée des effets secondaires a permis découvrir des problèmes médicamenteux de façon scientifique et rationnelle basée sur la documentation médicale. Ceci a permis la retraite du marché de plusieurs médicaments dangereux. C'est un succès et une validation du système.
- **Échec:** Le signalement spontané n'est pas un système. Il se fonde sur le hasard (quelqu'un choisit de signaler le problème). Il faut des années pour découvrir des problèmes majeurs après beaucoup de morbidité et mortalité. Et qui sait ce que nous n'avons pas trouvé pour les produits toujours en vente !
 - Recherche de Google (19-sept-07) : FDA + failure = 2,080,000 sites (hits)

Current View

- The current view is that the system does not pick up serious AEs in time thus producing significant morbidity & mortality. This is not acceptable
- New methodology is required to discover drug toxicity problems as rapidly as possible
 - Other methods tried (e.g. Bayesian analysis) either did not work or were not given an adequate trial
- Additional funding and governmental efforts are required to meet these goals

Situation actuelle

- L'opinion courante est que le système n'est pas suffisamment sensible pour découvrir les problèmes médicamenteux de façon rapide et complète. Ceci produit un grand risque de morbidité et de mortalité.
- Il faut une nouvelle méthodologie pour améliorer le système.
 - D'autres méthodes déjà utilisées ou n'ont pas réussi ou n'ont pas reçu un essai suffisant (e.g. l'analyse bayésienne)
- Financement et effort gouvernemental sont nécessaires pour atteindre ces buts.

Current System is Perceived to be Failing

“Eight years and seven million patients later, we still don't know whether the diabetes drug, Avandia, is safe or effective. This is largely because the manufacturer, GlaxoSmithKline, failed to vigorously pursue questions about cardiac safety and the Food and Drug Administration acquiesced in its feeble efforts. Both either ignored or tried to silence scientists who raised the alarm.”

NY Times June 12, 2007

Le système actuel semble échouer

- “Huit années et sept millions de patients plus tard, et nous ne savons toujours pas si le médicament anti-diabète, Avandia, est sûr ou efficace. C'est en grande partie parce que le fabricant, GlaxoSmithKline, n'a pas vigoureusement poursuivi la question de la toxicité cardiaque et que la FDA a accepté de faibles efforts de clarification. Tous les deux ont ignoré ou ont essayé de faire taire les scientifiques qui ont sonné l'alarme.”

NY Times 12 juin 2007

Communication Issues

- Companies do not exchange data on the same or similar drugs for competitive reasons (protect trade secrets)
- Governments do not readily discuss ongoing issues with their counterparts in other countries
 - Lack of time; lack of established channels of data exchange; duplication of efforts
- Difficult to establish a communications policy: Premature alarm can destroy a drug and remove a good product from the medical armamentarium. Late alarm produces morbidity & mortality.

Communications

- Les sociétés n'échangent pas leurs données concernant le même produit ou les produits semblables (même classe) pour des raisons concurrentielles (protéger les secrets commerciaux)
- Les gouvernements ne discutent pas facilement les problèmes en cours avec leurs homologues dans des autres pays
 - Manque de temps ; manque de filières établies d'échange de données; duplication des efforts (100+ d'agences mondiales de santé)
- Difficulté d'établir une politique de communications : L'alarme prématurée peut détruire un médicament acceptable et enlever un bon produit de l'armementarium médical. L'alarme tardive produit la morbidité et la mortalité.

Stakeholders' Views

Points de vue des participants

Pharma Companies - 1

- Little clear incentive for companies to seek out safety problems proactively.
 - Many issues, especially those that represent an increase in common but serious problems (e.g. increase in heart attacks) may only be noted in large clinical or epidemiologic trials which are rarely undertaken without significant suspicion of a safety problem due to time & cost.
 - Once a safety problem is seriously suspected, it is then in the companies' interest to work it out rapidly & diligently. However, the threshold to reach "seriously suspected" is high & difficult to attain.

Sociétés pharmaceutiques - 1

- Faible motivation pour les compagnies à rechercher proactivement les problèmes de PV.
 - Beaucoup de maladies, particulièrement celles qui sont fréquentes (répandues dans la population générale) et sérieuses (par exemple des crises cardiaques) se voient seulement dans les larges essais cliniques ou épidémiologiques. Ces études sont rarement entreprises par une société à cause de la longue durée et au coût si l'on ne soupçonne pas à l'avance un problème de PV.
 - Si un problème de toxicité est sérieusement envisagé, c'est dans l'intérêt des sociétés de les résoudre rapidement et assidûment. Cependant, le seuil pour atteindre "une suspicion importante" est haut et difficile à atteindre.

Pharma Companies - 2

- From the company point of view, a study that shows or might show a safety issue is a problem for sales.
 - A study that fails to show a safety problem (but does not really prove safety) simply reaffirms (expensively) what "everyone knew already": that the drug is safe!
- The theoretical prevention of future lost sales and expensive lawsuits is unmeasurable and counts for little in the short-term sales & marketing view.

Sociétés pharmaceutiques - 2

- Du point de vue de la société, une étude qui montre ou pourrait montrer une question de toxicité présente un problème pour les ventes.
 - Une étude qui ne montre pas de problème de toxicité (mais qui ne peut jamais démontrer que le produit est 100% sans danger) réaffirme simplement (à un prix élevé) ce que “tout le monde dans la société sait déjà”: que le médicament est sans danger!
- La prévention théorique des ventes perdues dans l’avenir et des procès légaux coûteux ne peuvent être mesurés et ont peu de valeur au sein de la société pour encourager les dépenses nécessaires pour la PV ou pour les essais cliniques de toxicité.

Pharma Companies - 3

- Within companies there is a separation of responsibility with multiple different groups handling safety issues:
 - Risk management group
 - PSUR group
 - AE processing group
 - Epidemiology group
 - Phase IV marketing group
 - Clinical trials group
- Not clear who would initiate, approve & fund large scale, long term safety trials

Sociétés pharmaceutiques - 3

- Au sein des compagnies, il y a une séparation de responsabilité parmi différents groupes qui s'occupent des issues de PV :
 - Gestion des risques (Risk Management)
 - Préparation des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs)
 - Traitement des effets secondaires
 - Epidémiologie
 - Phase IV – études post-marketing
- Donc, une zone floue:
 - Qui a la responsabilité?
 - Qui assurera les fonds nécessaires?

Pharma Companies - 4

- Enormous duplication of safety efforts.
 - Each alert report may need to go to >100 national health authorities. Few are using state of the art electronic transmission (E2B).
- Emphasis on process & completeness (“fill in the form”) rather than rapid receipt & medical analysis of critical cases
 - For example: collecting non-serious AEs on old drugs, OTC drugs is not optimal use of resources
 - Aspirin has been on the market since 1897

Societes pharmaceutiques - 4

- Duplication énorme des efforts de PV.
 - Chaque notification accélérée (15 jours) risque d'être envoyé à >100 agences nationales de santé. Rare emploi de la haute technologie électronique (E2B).
 - Importance attachée à la procedure et à la collecte des informations ("complétez la feuille") plutôt que la réception rapide et l'analyse médicale des cas critiques.
 - Par exemple : La collecte des cas non-sérieux sur de vieux produits (l'aspirine) ou des produits en vente libre (OTC) n'est pas une utilisation optimale des ressources limitées. Remarquer que l'aspirine est sur le marché depuis..... 1897!

Pharma Companies - 5

- In the US & other areas, it is very difficult for a company to legally admit a safety problem for legal & liability reasons.
 - Google search (2-Aug-07): Zelnorm + lawyer = 330,000 hits

Sociétés pharmaceutiques - 5

- Aux USA et ailleurs, il est très difficile pour une société d'admettre qu'un problème de PV existe pour des raisons légales et de responsabilité fiscale.
 - Recherche de Google (19-sept-07) : Zelnorm + lawyer (avocat) = 341,000 sites

Health Agencies

- Primary mission: Protect the public health without regard to corporate finance issues but there are still some unclear areas:
 - With regard to public health costs.
 - Provide the best care no matter what the cost?
 - Redirect usage to or from a preferred or controversial treatment
 - Statins in the elderly
 - Coronary shunts
 - Preferred NSAID
 - Unclear mandate
 - Not clear that the mission is to be proactive, run studies & seek out problem areas
 - Legal restrictions
 - Inability to force certain label changes without due process (hearings etc.)
 - Civil vs criminal powers
 - Commercial confidentiality of proprietary information
 - Conflicts of interest of outside experts: Many/most have worked in one way or another for pharma companies (investigators, speakers, consultants etc.)

Agences de santé

- Mission majeure : Protéger la santé publique sans se tenir compte des questions de financières et des bénéfices des sociétés...mais il restent quelques secteurs peu clairs :
 - En ce qui concerne les budgets de la santé publique.
 - Est-ce que la nation doit fournir les meilleurs soins pour tous à n'importe quel prix? Décourager les traitements et les produits coûteux?
 - Réorienter l'utilisation vers ou contre un médicament préféré ou un traitement controversé
 - Statines chez les gens âgés
 - Les stents coronaires
 - Anti-dépresseurs chez les adolescents
 - Mission floue
 - Est-ce que l'agence doit être proactive ou réactive: chercher ou éviter les questions controversées
 - Restrictions légales
 - Impossibilité ou difficulté de changer les mentions légales ou les effets secondaires d'un produit sans jugement en bonne et due forme ("due process")
 - Pouvoirs civiles vs pénaux de l'agence
 - Confidentialité des secrets commerciaux
 - Conflits d'intérêt des experts-consultants extérieurs, chercheurs, médecins

Health Agencies

- Clear lack of funding
 - PDUFA controversy in the US: Who pays? Should the pharma companies fund FDA's safety activities?
 - Weak IT support. Out-dated technology
- Political pressures
 - Multiple sources of pressure: the media, the pharma industry, physicians, patients, lobbies, internal government politics, insurance providers, hospitals, political jurisdiction (ministry vs legislature, central agency vs member state or province) etc.

Agences de santé 2

- Manque de budget pour faire des audits, des essais cliniques ou épidémiologiques.
 - Polémique de PDUFA aux USA : Qui paye l'agence? Les sociétés ou le public (via impôts).
 - "Qui paie les pipeaux, commande la musique."
 - Absence de haute technologie informatique
- Pressions politiques de multiples sources:
 - Les médias,
 - L'industrie pharmaceutique
 - Les médecins, les infirmières, les pharmaciens
 - Les patients, les lobbies, les sociétés d'assurance
 - La politique interne du gouvernement (e.g. ministère contre le parlement, l'agence centrale contre les provinces ou états-membres-Europe)
 - Les hôpitaux...

Health Agencies

- Duplication or misplacement of effort
 - Each health agency maintains a separate database & signaling system for national and some international AEs
 - Reporting is not yet well harmonized
 - Electronic transmission & standards for attachments are not well developed
 - No harmonization of device safety matters
 - Language issues: reporting in local languages
- Do we really want non-validated AEs from consumers & patients?
- Risk management requirements not globally coordinated

Agences de santé 3

- La duplication en effort au mauvais endroit
 - Chaque agence de santé dans chaque pays maintient une base de données séparée et un système de signalisation de PV
 - Manque d'harmonisation concernant:
 - Données exigées,
 - Technologie,
 - Standardisation (e.g. unites des examens complementaires),
 - Langues (anglais? alphabets étrangers: Kanji du Japon?, Russe?)
 - Moins d'intêret, d'investissements, d'harmonisation pour les appareils et materiaux médicaux vs les médicaments
 - Est-ce que les cas non-validés des consommateurs sont utiles?
 - Manque de standardisation et de seuils pour déclencher des actions de gestion des risques.

Guilt & Innocence

- In general, health agencies (with a view to protection of public health) will broadly take a conservative “guilty till proven innocent” view on a drug safety issue.
- Companies will take an “innocent till proven guilty” view wanting solid evidence their drug caused a safety problem.
- This is built into the system and is probably not easily changeable.

Culpabilité et innocence

- En général, les agences de santé (avec pour but la protection de la santé publique) prennent largement un point de vue conservateur "coupable jusqu'à prouvé innocent" (guilty until proven innocent) sur une question de PV
- Les sociétés prennent le point de vue "d'innocent jusqu'à prouvé coupable" (innocent until proven guilty) exigeant une solide evidence avant d'agir d'une façon qui diminuera les ventes du produit.
- Ces attitudes sont des positions de base ("hard-wired") dans le système et seront sûrement difficiles à changer

The Public

- The public has a naïve view of drug safety & efficacy
 - Efficacy is generally expected to be 100% & "side effects" 0% since health agencies certify that drugs are "safe & effective"
 - "Drugs cost too much" (USA but other countries still feel costs are too high)
 - First class health care & medications are a right & should be free or, at worst, inexpensive
- The public expects to be compensated for failure of a product to work or for significant toxicity

Le public

- Le public a une vue naïve de la sûreté et de l'efficacité des médicaments
 - Il s'attend à ce que l'efficacité soit 100% et les effets secondaires 0% puisque les agences de santé certifient que les produits sur le marché sont « sûrs et efficaces » (safe & effective)
 - Les médicaments coûtent trop (les Etats-Unis mais d'autres pays jugent toujours que les coûts sont trop hauts). Une étude récente du Fraser Institute a montré que les génériques au Canada sont plus coûteux que les mêmes aux EU.
 - Les soins médicaux haut de gamme et les médicaments sont un droit humain et devraient être gratuits ou, au moins, peu coûteux
- Le public s'attend à être dédommagé pour un médicament inefficace ou toxique

The Public

- Drugs should be available from any source (Internet) at the lowest possible price
- Drugs, like processed foods, are often poison
- No counterfeits or fakes should be permitted
- Drug companies = oil companies = cigarette companies = arms dealers

Le public

- Les médicaments devraient pouvoir être obtenus par n'importe quelle source (Internet) aux prix les plus bas possibles
- Comme la nourriture industrielle (processed food), les médicaments sont souvent considéré un poison pour le corps
- Sociétés pharmaceutiques = sociétés pétrolières = sociétés de tabac = trafiquants d'armes

Other Stakeholders

- Various disease groups may pressure HA's to allow use of new drugs arguing that with AIDS or cancer there is no time to do time-consuming studies for drugs that may work.
- Insurance companies, provincial/state health agencies, hospital formularies & others all have agendas that come into play.
- "This is quite a game, politics. There are no permanent enemies and no permanent friends - only permanent interests." Wm. Clay

Autres participants

- Les divers groupes de malades font pressions sur les agences de santé afin de permettre l'utilisation quasi-immédiate des nouveaux médicaments pour les maladies graves. Ils disent qu'avec le SIDA ou le cancer il n'y a pas de temps pour faire de longues études cliniques d'efficacité et de sûreté.
- Les compagnies d'assurance, les agences de santé des provinces/states, les formulaires hospitaliers et d'autres ont aussi des agendas et des intérêts particuliers.
- "C'est un vrai jeu, la politique. Il n'y a pas d'ennemis permanent et pas d'amis permanents - seulement des intérêts permanents." Wm. Clay

Zelnorm® - FDA

"Zelnorm is being taken off the market because a new safety analysis has found a higher chance of heart attack, stroke, and worsening heart chest pain that can become a heart attack in patients treated with Zelnorm compared to those treated with a sugar pill they thought was Zelnorm.

"At FDA's request, Novartis Pharmaceuticals Corporation has agreed to stop selling Zelnorm."

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>

Zelnorm® - FDA

- "Zelnorm est retiré du marché parce qu'une nouvelle analyse de sûreté a trouvé un risque plus élevé de crises cardiaque, de paralysés (d'attaques cérébrales) et d'une augmentation des douleurs cardiaques de la poitrine pouvant entraîner un infarctus chez les patients traités avec Zelnorm comparés à ceux traités avec une pilule de sucre qu'ils croyaient être Zelnorm.
- Suite à la demande de la FDA, Novartis Pharmaceuticals Corporation a accepté de cesser de vendre le Zelnorm."

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>

Zelnorm® - Novartis

"The rate of cardiovascular ischemic events seen in Zelnorm-treated patients in controlled trials corresponds approximately with the expected rates for such events in the general population.

"Zelnorm provides unique benefits to patients by treating the multiple symptoms of pain, bloating and constipation that are associated with IBS with constipation...Although we have complied with the FDA's request and are collaborating with the agency, we continue to believe that Zelnorm provides important benefits for appropriate patients."

"Nevertheless, Novartis has suspended the marketing, sales and distribution of Zelnorm in response to the FDA's request..." http://www.zelnorm.com/Zelnorm_PR_US_330_Final_12_1007.pdf

Zelnorm® - Novartis

- Le taux d'accidents ischémiques cardiovasculaires découverts chez les patients traités avec le Zelnorm dans des études contrôlées correspond plus ou moins aux taux prévus pour de tels accidents dans la population générale.
- "Zelnorm fournit des avantages uniques aux patients pour le traitement des symptômes multiples de douleur, ballonnement et constipation associés au syndrome du côlon irritable avec constipation... Bien que nous nous soyons conformés à la demande de la FDA et nous avons collaboré avec l'agence, nous continuons à estimer que Zelnorm fournit des avantages importants pour les patients appropriés."
- "Néanmoins, Novartis a interrompu le marketing, les ventes et la distribution de Zelnorm faisant suite à la demande de la FDA..."

http://www.zelnorm.com/Zelnorm_PR_US_330_Final_12_1007.pdf

Summary: Drug Safety Problems

- It takes too long to discover rare safety issues & common but easily missed safety issues.
- It is expensive & political.
- The responsibility is divided & unclear.
- Technology use is inadequate.
- Legal issues & liability may prevent straightforward talk and action
- The problem is global but the actions are national and minimally coordinated.

Sommaire: problèmes de PV

- On prend trop de temps pour découvrir les problèmes de PV.
- Le système est coûteux et politique.
- La responsabilité dans les sociétés et les agences est divisée et peu claire.
- L'emploi de la technologie est minimal.
- Les risques légaux et la responsabilité diffuse peuvent empêcher la discussion franche et l'action
- La PV est globale mais les actions actuelles sont nationales et mal-coordonnées.

Drivers for Change

- Public anger, awareness & demand for change.
 - Publicity, the internet & blogs
 - Major fines & punishments
- Drug toxicity producing significant morbidity & mortality leading to market withdrawal
- The pharmaceutical industry's change of view
 - For an industry that does not make guns, cigarettes or bombs it does not get its points across. Drug safety is poorly communicated.
 - In the US, financial incentives to avoid product withdrawals in crisis mode leading to litigation
- Costs of safety problems: to patients, insurers, governments, companies
- Pressure from other health agencies and their proactive actions
- Health authorities' moving to a proactive mode.
- It is the right thing to do.
- China executes the former head of its food and drug agency

Facteurs de changement

- La colère et la sensibilisation publique pour le changement.
 - La publicité, l'Internet et les blogs
 - Des amendes importantes
- La toxicité médicamenteuse productrice de morbidité et de mortalité significatives menant au retrait du marché
- Le changement de vue de l'industrie pharmaceutique
 - L'industrie n'est pas encore capable de bien exprimer ses points de vue. La sûreté de médicaments est mal communiquée.
 - Aux USA, pressions financières pour éviter les retraits de produit, les procès coûteux et les amendes élevées qui suivent
- Coûts des problèmes de PV : aux patients, aux assureurs, aux gouvernements et au budget de santé
- Changement de la mission des agences de santé vers un mode proactif.
- C'est la chose correcte à faire
- La Chine exécuté l'ancien directeur de leur agence de santé (SFDA)

PDUFA Slide

- The US Congress has changed the US safety system:
 - Change in safety reporting to FDA: higher user fees and user fees for safety function (previously not permitted)
 - More transparent approval process
 - Enhanced clinical trial registry (all trials used in approval process plus post-marketing trials)
 - Enhanced reporting of AEs from devices
 - Generic drug database
 - Additional FDA control over safety sections of labeling
 - OTC & food supplements starts December 2007. Surprisingly, AEs are not required to be reported for OTCs, food supplements, nutritionals, nutraceuticals, health foods & cosmetics.
 - Emphasis on risk management & early warnings
 - ?Slower approval of new drugs
 - ?More drugs removed from the market by US FDA

FDA Revitalization Act

- Augmentation des charges aux sociétés. FDA peut utiliser cet argent pour la pharmacovigilance (interdit jusqu'à maintenant).
- Plus de transparence dans la PV et dans le processus d'approbation d'un produit (NDA approval)
- Un registre augmenté de toutes les études utilisées dans le dossier pour l'approbation d'un produit et dans la période après le lancement
- La formalisation et l'augmentation de la collecte des effets secondaires des matériaux médicaux
- Base de données de produits génériques
- La FDA peut exiger des changements dans le monographe (labeling) du produit
- La collecte des effets secondaires pour les produits disponibles sans ordonnance (OTC) et pour les nutriceutiques. Pas obligatoire jusqu'à présent.
- Un contrôle plus étroit des plans de gestion des risques et de la signalisation précoce
- ?Un ralentissement de l'approbation des nouveaux produits?
- ?Plus de médicaments retirés du marché pour problèmes de toxicité (un seuil plus bas pour une retraite)

Predictions

- Prediction is very difficult, especially if it's about the future. Niels Bohr & Yogi Berra
- A good forecaster is not smarter than everyone else, he merely has his ignorance better organized. Anonymous
- I always avoid prophesying beforehand because it is much better to prophesy after the event has already taken place. Winston Churchill
- If you're going to predict, make a lot of predictions. Anonymous
- Those who have knowledge, don't predict. Those who predict, don't have knowledge. Lao Tzu, 6th Century BC Chinese Poet

Prédictions

- La prédiction est très difficile, particulièrement si cela concerne le futur. Niels Bohr et Yogi Berra
- Un bon prévisionniste n'est pas plus futé qu'un autre. C'est simplement que son ignorance est mieux organisée. Anonyme
- J'évite toujours de prédire à l'avance parce c'est mieux de prédire après que l'événement ait déjà eu lieu. Winston Churchill
- Si vous allez prévoir, faites beaucoup de prédictions. Anonyme
- Ceux qui ont de la connaissance, ne prévoient pas. Ceux qui prévoient, n'ont pas de connaissance. Tzu Laotien, poète chinois du 6ème avant JC

Happenings, Trends & Predictions

- There will clearly be changes in the US, Canada, China and EU in the field of drug safety. 😊
- The FDA & other HAs will receive additional funding for drug safety purposes. 😊
 - Some of the fees will come from the industry. (“He who pays the piper calls the tune”). 😊
 - Some of the funding will come from taxes. 😊 or 😊
- There will be more transparency & less secrecy. 😊
 - More registries on the web: clinical trials now & AEs eventually – in real time. 😊
 - Health agencies' early thinking & signal evaluation will be more public & tracked on the internet. 😊
 - This will produce clever people coming up with new safety methodology. 😊

Événements, tendances et prédictions 1

- Il y aura des changements aux USA, au Canada, en Chine et en Europe dans le domaine de la PV. 😊
- Les budgets des agences de santé vont grimper. 😊
 - Une partie des fonds sera en provenance de l'industrie. (Mais attention: "Celui qui paie le joueur commande la musique"). 😊
 - Une autre partie venant des impôts 😊 ou 😊
- Il y aura plus de transparence et moins de secrets. 😊
 - Plus de registres d'études sur l'internet. Et aussi plus tard les effets secondaires peut-être en temps-réel. 😊
 - Les premières évaluations des agences de santé et leur évaluations seront publiées sur l'internet en temps-réel. 😊
 - De meilleures techniques de PV vont apparaître. 😊

Happenings, Trends & Predictions

- Reaction time to bad AEs will shorten ("Act first, think later"). 😊
 - As soon as something hits the internet, action will be demanded from the HAs & companies. 😊
 - Action will be forced without all the data available producing some actions that will be regretted later when all the data is in (e.g. Bendectin). 😊
- Technology will make major advances. 😊
 - Global AE database (somewhere, everywhere). 😊
 - Better & earlier SAE capture. 😊
 - Imposition of standards for data collection & transmission. 😊
- One language used for safety (English). 😊 if you know English but 😊 if you don't
- Pharmacogenomics will take a long time to become useful. 😊

Événements, tendances et prédictions 2

- Le temps de réaction aux problèmes de PV raccourcira (la "Agir d'abord, penser plus tard"). 😊
- Dès qu'un problème se voit sur l'internet, on exigera une action des agences et des sociétés. 😊
- Les actions seront forcées sans avoir toutes les données disponibles et seront regrettées plus tard quand toutes les données seront clarifiées (par exemple le Bendectin). 😊
- La technologie s'améliorera. 😊
 - Une seule base de données globale d'AE (quelque part, partout). 😊
 - Une collecte plus rapide des effets secondaires importants. 😊
 - Imposition de normes et de standards pour la collecte et la transmission de données. 😊
- L'anglais comme seule langue de PV. Si vous êtes anglophone 😊 mais sinon... 😊
- Les pharmacogenomics ne seront pas utiles dans l'avenir proche. 😊

Happenings, Trends & Predictions

- It will become clear that drug interactions, when patients use more than 2 or 3 drugs, are producing major toxicity. 😊
 - We will realize we know almost nothing about drug interactions and we don't know how to handle this. 😊
 - New methodology will be developed. 😊
- Within HAs, the drug approval function will be separated even more so than now from the safety function. 😊
 - Some HAs will create totally independent safety agencies. 😊
- US-style liability & lawsuits will spread throughout the world. 😊

Événements, tendances et prédictions 3

- L'on comprendra que les interactions médicamenteuses, quand les patients prennent plus de 2 ou 3 médicaments, produisent une toxicité majeure. ☹
 - Nous nous rendrons compte que nous ne connaissons presque rien à propos de ce sujet. ☹
 - Une nouvelle méthodologie sera développée. ☺
- Dans les agences, la fonction d'approbation de médicaments sera séparée de la fonction de PV. ☺
- Les procès et les responsabilités légales à l'américaine se répandront dans le monde? ☹

Happenings, Trends & Predictions

- More prescription drugs will become over-the-counter or behind the counter increasing drug toxicity & interactions. ☹
- The universities and faculties of medicine, nursing and pharmacy will become more involved & play a major role in drug safety. ☺
- Off-shoring & out-sourcing of safety functions will increase. ☹
- Fields with bright job prospects:
 - Drug safety expert (pharmacovigilante) ☺
 - Auditor ☺
 - Pharmacist ☺
 - Privacy & data protection expert ☺
 - Lawyer ☹
- Someone in the US will figure out how to make a lot of money out of this. ☺

Événements, tendances et prédictions 4

- Plus de médicaments deviendront un "OTC" (disponibles sans ordonnance) ou "derrière le comptoir" ("behind the counter") produisant plus d'effets secondaires et d'interactions. ☺
- Les facultés de médecine, d'infirmier et de pharmacie joueront un rôle beaucoup plus important dans la PV. ☺
- La sous-traitance (out-sourcing) et la sous-traitance outre-mer (off-shoring) de PV augmenteront. ☺
- Emplois avec bon potentiel:
 - Expert en PV ☺
 - Auditeur ☺
 - Pharmacien ☺
 - Expert en matière de confidentialité ("privacy") ☺
 - Avocat ☺
- Quelqu'un aux USA trouvera une façon de gagner beaucoup d'argent dans ces domaines de PV. ☺