

Progressive Licensing of Drugs: Music or Noise?

THE LATEST SONG FROM THE HEALTH CANADA HYMNAL IS ABOUT PROGRESSIVE LICENSING. At present, once a new drug is approved for marketing, or – in the language of the *Food and Drugs Act* – receives a Notice of Compliance (NOC), Health Canada effectively loses control over it. True, drug companies are required to report adverse drug reactions (ADRs) that they become aware of, and in cases where safety is a major concern, Health Canada can either negotiate with the company involved to send out “Dear Doctor” letters or, in extreme situations, withdraw the drug from the market. But outside of these instances, Health Canada has no legislative authority over drugs already on the market.

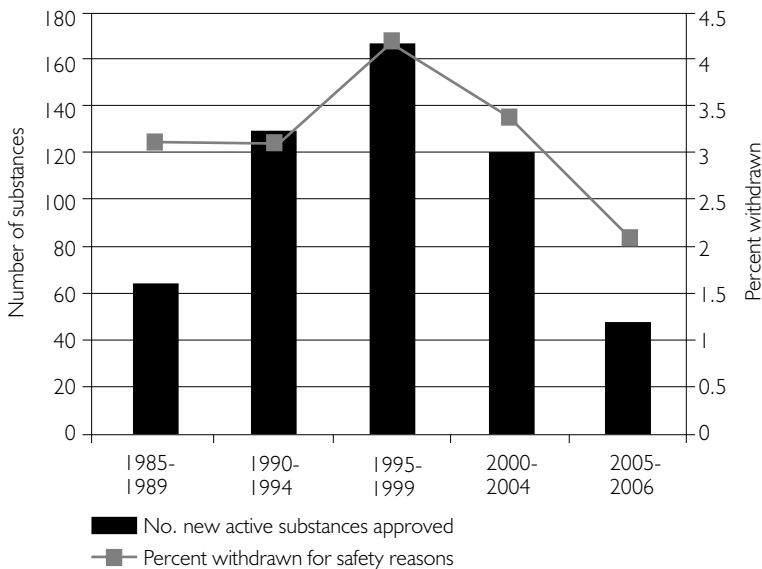
Over the past two decades, Health Canada has been forced to withdraw 3%–4% of the new drugs it approves in any five-year period because they prove to be unsafe (see Figure 1). Although that percentage seems stable, pharmaceutical companies aggressively promote new drugs as soon as they are approved. As a result, hundreds of thousands of prescriptions are written for them in the first few months after they are launched (IMS Health Canada 2000). New drugs are usually tested in relatively homogeneous populations, but many prescriptions are written for a much more heterogeneous group of patients in whom the new drug’s benefit-to-risk ratio is often not known.

The aim of progressive licensing is to move from an “all or none” position – either license the drug or don’t – to an approach that follows drugs throughout their entire life cycle. Here is what Health Canada says about progressive licensing on its Web page: “Progressive Licensing means that Health Canada would assess the benefits and risks of a product before and after it reaches the market, establishing a stable regulatory standard that reflects a lifecycle approach to drug regulation” (Health Canada 2008). The promise of this new system is that continuous re-evaluation of the risks and benefits of medications will identify serious safety issues earlier and improve the targeting of drug therapy. On April 8 of this year, Prime Minister Stephen Harper unveiled new legislation (Bill C-51) incorporating the principles of progressive licensing (Weeks and Galloway 2008).

The worry in some quarters has been that there will be a trade-off between pre- and post-marketing evaluation – more post-marketing surveillance in exchange for faster pre-marketing approval. This equation was used in the United Kingdom in the past. According to an analysis from John Abraham at the University of Sussex

(Abraham and Davis 2005), the result was that 2.6 times as many drugs were removed from the British market between 1971 to 1992 compared to the United States, where the Food and Drug Administration (FDA) was conducting longer and more thorough pre-marketing evaluations. When US drug approvals started speeding up in the mid-1990s, estimates suggest that for every one-month reduction in a drug's review time, there was a 1% increase in expected reports of ADR hospitalizations and a 2% increase in expected reports of ADR deaths (Olson 2002).

FIGURE 1. Safety withdrawals of drugs as a percentage of approvals, 1985–2006



Federal Minister of Health Tony Clement has assured Canadians that “there are no changes that lower the safety standards, or speed up drug approvals” (Clement 2008), but according to one advocate for progressive licensing (Weeks 2008), it will allow Health Canada to approve drugs that it may have rejected previously, especially those with limited evidence of efficacy at the time that Health Canada sees them. In fact, Health Canada has had a similar policy since 1998: the Notice of Compliance with conditions (NOC/c). The goal of this policy is to “provide patients suffering from serious, life threatening or severely debilitating diseases or conditions with earlier access to promising new drugs” where surrogate markers suggested that these new products offered “effective treatment, prevention or diagnosis of a disease or condition for which no drug is presently marketed in Canada or significantly improved efficacy or significantly diminished risk over existing therapies” (Health Canada 1998). In return for being allowed on the market, companies commit to undertake additional trials to verify the initial promise of their drugs.

As of January 2008, a total of 38 NOC/c's had been issued for 31 different products (some drugs received more than one NOC/c). However, one of these drugs received its NOC/c in August 1999 and still has not fulfilled its conditions, while others have been on the market for five or six years with an NOC/c. Health Canada does not provide any information about the progress of the studies that companies committed to, so the general public and health practitioners alike are in the dark as to how effective, if at all, these drugs are (Lexchin 2007). Whether or not Health Canada will do any better at monitoring and enforcing commitments under progressive licensing remains to be seen.

Moreover, the trials that are used to grant an NOC/c, and that will be used to get promising new drugs to market faster under progressive licensing, are almost always industry-funded trials designed to generate data for approval purposes. Often, the trials that show promise for serious conditions are stopped before completion on the grounds that continuing to give patients either a placebo or an inferior comparator would be unethical. An article in *JAMA* in 2005 concluded that early stopping is becoming more common, and that these studies “often fail to adequately report relevant information about the decision to stop early, and show implausibly large treatment effects, particularly when the number of events is small” (Montori et al. 2005). To the extent that it relies on trials that were stopped early, Health Canada will need to be extremely vigilant with any products that it approves under progressive licensing.

TABLE 1. Relative funding of Therapeutic Products Directorate and Marketed Health Products Directorate, 2004

Directorate	Approximate annual operating cost base (year ended March 31, 2004)	Approximate number of employees (as at March 31, 2004)
Therapeutic Products Directorate	\$38 million	423
Biologics and Genetic Therapies Directorate	\$22 million	228
Health Products and Food Branch Inspectorate	\$16 million	190
Marketed Health Products Directorate	\$8 million	90
Total	\$84 million	931

Source: Progestic International 2004.

Ongoing monitoring of medications by Health Canada will require new resources to be injected into the post-marketing surveillance system. Table 1 shows the considerable imbalance in personnel and resources available to the Therapeutic Products Directorate, the branch that approves new drugs, and the Marketed Health Products

Directorate, the branch that looks after post-marketing surveillance (Progestic International 2004). The federal budget in February 2008 allocated \$113 million over two years to “modernize and strengthen Canada’s safety system for food, consumer products and health products” (Flaherty 2008), but there is no indication as to how much of that money will go to post-marketing surveillance of medications.

Under Bill C-51, Health Canada, acting through the Minister of Health, will be given the additional authority to issue the market authorization for a drug subject to additional terms and conditions and suspend the authorization if the company does not follow through on its obligations (Government of Canada 2008). In practice, these new powers will likely mean that Health Canada will be able to require companies to carry out post-marketing studies to look at both safety and effectiveness. While in theory this additional information should be valuable in assessing where new products should fit into the therapeutic armamentarium, in reality there are worries about relying on industry-funded studies. A narrative systematic review has shown that commercially sponsored research is much more likely to result in positive outcomes than research funded from any other source (Sismondo 2008).

Finally, any legislative changes to improve knowledge about new drugs should incorporate provisions to enhance public access to information about their safety and effectiveness. The pre-marketing data from clinical trials that companies submit to Health Canada are currently treated as confidential business information and will not be released, even through an Access to Information request, without the express agreement of the company involved. Not only does Bill C-51 offer no substantial change to this situation but it contains a clause that specifically cites trade agreements such as NAFTA (*North American Free Trade Agreement*) as a reason for not releasing information. The bill also seems to be silent about whether or not the results of industry-funded post-marketing studies will be made public. The use of trade agreements as an argument for refusing to release clinical trial data is hard to countenance, since the FDA routinely posts redacted reviewers’ comments about new drugs on its website.

If you listen hard, you can hear the song of progressive licensing growing louder. Will it turn out to be music to the ear, or just noise?

REFERENCES

- Abraham, J. and C. Davis. 2005. “A Comparative Analysis of Drug Safety Withdrawals in the UK and the US (1971–1992): Implications for Current Regulatory Thinking and Policy.” *Social Science and Medicine* 61: 881–92.
- Clement, T. 2008 (April 11). “Food and Product Safety.” *The Globe and Mail*: A16.
- Flaherty, J.M. 2008 (February 26). *The Budget Plan 2008: Responsible Leadership*. Ottawa: Department of Finance Canada.
- Government of Canada. 2008 (April 8). *Bill C-51: An Act to Amend the Food and Drugs Act and to Make Consequential Amendments to Other Acts*. Second session, 39th Parliament.

Health Canada. 1998. *Therapeutic Products Programme*. "Notice of Compliance with Conditions (NOC/c) Policy." Ottawa: Author.

Health Canada. 2008 (January 30). *Progressive Licensing Project*. Retrieved May 15, 2008. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/plfs_hpfd_e.html>.

IMS Health Canada. 2000. "New Arthritis Medication Achieves Fastest Adoption Ever Recorded in Canada." News release. Retrieved March 27, 2002. <http://www.longwoods.com/news_items.php>.

Lexchin, J. 2007. "Notice of Compliance with Conditions: A Policy in Limbo." *Healthcare Policy* 2(4): 114–22.

Montori, V.M., P.J. Devereaux, N.K.J. Adhikari et al. 2005. "Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review." *Journal of the American Medical Association* 294: 2203–9.

Olson, M.K. 2002. "Pharmaceutical Policy Change and the Safety of New Drugs." *Journal of Law and Economics* 45: 615–42.

Progestic International. 2004 (May). *Final Report for the Financial Models Project*. Ottawa: Health Canada.

Sismondo, S. 2008. "Pharmaceutical Company Funding and Its Consequences: A Qualitative Systematic Review." *Contemporary Clinical Trials* 29: 109–13.

Weeks, C. 2008 (April 11). "New Drug Rules: Life-Saver or Safety Risk?" *The Globe and Mail*. Retrieved May 15, 2008. <<http://www.theglobeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20080411.wldrugs11/BNStory/specialScienceandHealth>>.

Weeks, C. and G. Galloway. 2008 (April 8). "Ottawa Gets Tough on Consumer Safety: Legislation Would Make It Easier to Pull Potentially Harmful Products Off the Shelves and Fast-Track New Drugs onto the Market." *The Globe and Mail*. Retrieved May 15, 2008. <<http://www.theglobeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20080408.wsafety08/BNStory/National>>.



JOEL LEXCHIN, MSC, MD

Editor

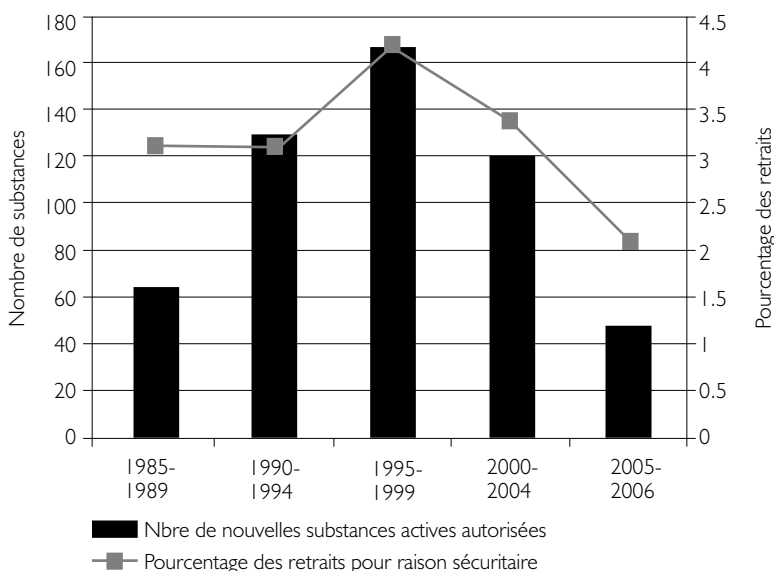
Homologation progressive des médicaments : promesse ou cacophonie ?

UN DES DERNIERS PROJETS DE SANTÉ CANADA CONCERNE L'HOMOLOGATION progressive des médicaments. Dans l'état actuel, au moment où un médicament reçoit l'autorisation pour la mise en marché, c'est-à-dire l'avis de conformité (AC) dans le langage de la Loi sur les aliments et drogues, Santé Canada perd pratiquement le contrôle sur ce médicament. Il est vrai qu'on exige des compagnies pharmaceutiques qu'elles déclarent les effets indésirables des médicaments (EIM) dont

elles prennent connaissance; et, dans les cas où il y a des risques importants pour la sécurité, Santé Canada peut négocier avec les compagnies une « lettre aux médecins » ou encore, dans les cas extrêmes, retirer le médicament du marché. En dehors de ces mesures, Santé Canada n'a aucune compétence législative sur les médicaments qui circulent déjà sur le marché.

Au cours des vingt dernières années, Santé Canada s'est vu obligé de retirer, pour toute période donnée de cinq ans, de 3 à 4 pour cent des nouveaux médicaments autorisés, en raison des risques qu'ils posaient (voir figure 1). Bien que ce pourcentage semble stable, les compagnies pharmaceutiques livrent d'importantes campagnes de mise en marché pour les nouveaux médicaments, et ce, dès leur autorisation. En conséquence, des centaines de milliers d'ordonnances sont délivrées pour ces médicaments dans les premiers mois de leur mise en marché (IMS Health Canada 2000). Les nouveaux médicaments sont habituellement testés auprès de populations relativement homogènes, cependant, de nombreuses ordonnances sont délivrées pour des groupes de patients beaucoup plus hétérogènes, pour lesquels le rapport avantages-risques demeure souvent inconnu.

FIGURE 1. Pourcentage du retrait sécuritaire des médicaments en fonction du nombre d'autorisations, 1985–2006



L'objectif d'une homologation progressive est d'éviter la situation du « tout ou rien » – accorder ou non l'autorisation – et de mettre en place une approche qui permet le suivi des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Voici ce que dit Santé Canada, sur son site Web, au sujet de l'homologation progressive : « l'homologation progressive signifie que Santé Canada évaluerait les avantages et les risques d'un pro-

duit, avant et après la commercialisation, pour établir une norme de réglementation stable en accord avec l'approche du cycle de vie à la réglementation du médicament » (Santé Canada 2008). Ce nouveau système laisse entendre qu'une réévaluation continue des risques et des avantages permettra de détecter de façon précoce les problèmes sérieux de sécurité et de mieux déterminer la catégorie thérapeutique des médicaments. Le 8 avril 2008, le premier ministre Stephen Harper dévoilait la nouvelle réglementation (projet de loi C-51) concernant les principes de l'homologation progressive (Weeks et Galloway 2008).

On s'inquiète, dans certains milieux, de la possibilité d'un compromis entre les évaluations avant et après la commercialisation, c'est-à-dire qu'il y aurait plus de surveillance après la mise en marché en échange d'une autorisation accélérée. Auparavant, le Royaume-Uni se trouvait dans une situation de ce genre. Selon une analyse de John Abraham, de l'Université Sussex (Abraham et Davis 2005), cela a eu pour conséquence que 2,6 fois plus de médicaments étaient retirés du marché britannique entre 1971 et 1992, comparativement aux États-Unis où la Food and Drug Administration (FDA) menait des évaluations avant la commercialisation plus poussées et s'échelonnant sur de plus longues périodes de temps. Vers le milieu des années 1990, l'homologation s'est accélérée aux États-Unis et les estimations indiquent que pour chaque tranche d'accélération d'un mois dans l'évaluation d'un médicament, il y a eu une augmentation de 1 pour cent des rapports d'hospitalisations dues aux EIM et de 2 pour cent des rapports de mortalité due aux EIM (Olson 2002).

Le ministre fédéral de la Santé, Tony Clement, a assuré que « les modifications n'allaient pas permettre une baisse des normes de sécurité ou accélérer les processus d'autorisation » (Clement 2008), mais selon un défenseur de l'homologation progressive (Weeks 2008), les mesures permettront à Santé Canada d'autoriser des médicaments qui auraient pu être rejetés, particulièrement ceux pour lesquels il existe peu de données quant à leur efficacité au moment où Santé Canada les prend en considération. En fait, depuis 1998, il existe une politique similaire à Santé Canada : l'avis de conformité avec conditions (AC-C). L'objectif de cette politique est de « permettre aux personnes atteintes d'une maladie ou affections grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante d'avoir plus rapidement accès à de nouveaux médicaments prometteurs » dans le cas où les marqueurs de substitution permettent de croire que ces médicaments offrent « un traitement, une prévention ou un diagnostic efficace d'une maladie ou condition pour lesquelles aucun médicament n'est actuellement commercialisé au Canada, ou une efficacité améliorée significative ou une diminution significative du risque, par rapport aux thérapies actuelles » (Santé Canada 1998). En échange de l'autorisation sur le marché, les compagnies s'engagent à entreprendre des essais supplémentaires afin de vérifier les effets escomptés des médicaments en question.

En janvier 2008, on comptait 38 AC-C émis pour 31 produits (certains médicaments peuvent recevoir plus d'un AC-C). Cependant, un de ces médicaments,

qui avait reçu son AC-C en août 1999, n'avait toujours pas satisfait aux conditions, tandis que les autres circulaient sur le marché avec un AC-C depuis cinq ou six ans. Santé Canada ne donne pas d'information sur les progrès des essais auxquels se sont engagées les compagnies. Ainsi, le public en général tout comme les praticiens de la santé ne connaissent pas le degré d'efficacité, le cas échéant, de ces médicaments (Lexchin 2007). Reste à savoir si, dans le cadre d'une homologation progressive, Santé Canada assurera un meilleur suivi ainsi que le respect des engagements conclus.

De plus, les essais liés au AC-C, et qui seront aussi utilisés pour commercialiser plus rapidement les médicaments prometteurs dans le cadre de l'homologation progressive, sont presque toujours financés par l'industrie et conçus pour produire des données à des fins d'autorisation. Souvent, quand un médicament semble prometteur pour une maladie grave, les essais sont interrompus avant terme en invoquant qu'il est contraire à l'éthique de continuer à donner aux patients un placebo ou un médicament de comparaison de qualité inférieure. Un article du JAMA, publié en 2005, conclut que l'arrêt précoce des essais est de plus en plus courant et ajoute qu'« il y a souvent un manque d'information pertinente au sujet de la décision de mettre fin aux essais et que les effets à long terme des traitements demeurent inconnus, particulièrement quand le nombre de cas est réduit » (Montori et al. 2005). Dans la mesure où seront pris en compte des essais auxquels on a mis fin de façon anticipée, Santé Canada devra faire preuve d'une extrême vigilance pour tout produit autorisé dans le cadre d'une homologation progressive.

Pour faire face aux défis liés à la surveillance continue des médicaments, Santé Canada devra injecter de nouvelles ressources dans le système de surveillance après la commercialisation. Le tableau 1 présente le déséquilibre considérable en fait d'effectif et de ressources entre la Direction des produits thérapeutiques, qui s'occupe de l'autorisation des nouveaux médicaments, et la Direction des produits de santé commercialisés, qui s'occupe de la surveillance après l'autorisation de mise en marché (Progestic International 2004). Le budget fédéral de 2008 prévoit 113 millions de dollars, répartis sur deux ans, afin de « moderniser et de renforcer le système canadien de salubrité des aliments ainsi que des produits de consommation et de santé » (Flaherty 2008), mais il n'y a pas d'indication sur la part de cet argent qui ira à la surveillance des médicaments après l'autorisation de mise en marché.

Dans le cadre du projet de loi C-51, Santé Canada, par l'entremise du ministre de la Santé, jouira de pouvoirs additionnels pour autoriser la commercialisation d'un médicament sous conditions supplémentaires, et pourra retirer l'autorisation si la compagnie ne respecte pas ses obligations (Gouvernement du Canada 2008). Dans la pratique, ces nouveaux pouvoirs permettront sans doute à Santé Canada d'exiger des compagnies qu'elles effectuent des essais après la commercialisation pour étudier les questions de sécurité et d'efficacité. Bien qu'en théorie cette information soit précieuse pour évaluer la place des produits dans le répertoire thérapeutique, dans la réalité on

peut à juste titre s'inquiéter d'une dépendance par rapport aux études financées par l'industrie. Une revue systématique narrative a démontré que la recherche commanditée par des intérêts commerciaux est plus susceptible de donner des résultats positifs qu'une recherche financée par d'autres sources (Sismondo 2008).

TABLEAU 1. Financement comparatif entre la Direction des produits thérapeutiques et la Direction des produits de santé commercialisés, 2004

Direction	Coûts d'exploitation annuelle approximatifs (année se terminant le 31 mars 2004)	Nombre approximatif d'employés (en date du 31 mars 2004)
Direction des produits thérapeutiques	38 millions \$	423
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques	22 millions \$	228
Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments	16 millions \$	190
Direction des produits de santé commercialisés	8 millions \$	90
Total	84 millions \$	931

Source : Progestic International 2004.

Pour terminer, tout changement à la loi dont le but est d'améliorer les connaissances sur les nouveaux médicaments devrait comprendre des articles qui prévoient l'accès public à l'information traitant de la sécurité et de l'efficacité. Les données des essais cliniques avant la commercialisation remises par les compagnies à Santé Canada sont présentement traitées comme des renseignements commerciaux confidentiels et ne sont pas divulguées sans l'autorisation de la compagnie concernée, et ce, même si une demande d'accès à l'information est déposée. Le projet de loi C-51 n'apportera aucun changement appréciable dans ce sens; en fait, on y trouve un paragraphe qui réfère spécifiquement aux accords commerciaux tels que l'ALENA (*Accord de libre-échange nord-américain*) comme raison pour ne pas divulguer les renseignements. Il semble que le projet de loi omette également la question de la divulgation publique des résultats d'études après la commercialisation financées par les compagnies. Le recours aux accords commerciaux pour justifier le refus de rendre publiques les données des essais cliniques est difficile à admettre, puisque la FDA publie régulièrement sur son site Web les commentaires écrits d'examineurs au sujet de nouveaux médicaments. Si vous prêtez l'oreille, vous pouvez entendre de plus en plus la voix d'une homologation progressive des médicaments. S'agit-il d'une promesse positive ou d'une simple cacophonie ?

RÉFÉRENCES

- Abraham, J. et C. Davis. 2005. "A Comparative Analysis of Drug Safety Withdrawals in the UK and the US (1971–1992): Implications for Current Regulatory Thinking and Policy." *Social Science and Medicine* 61: 881–92.
- Clement, T. 2008 (11 avril). "Food and Product Safety." *The Globe and Mail*: A16.
- Flaherty, J.M. 2008 (26 février). *Le budget de 2008 : un leadership responsable*. Ottawa : Ministère des Finances Canada.
- Gouvernement du Canada. 2008 (8 avril). *Projet de loi C-51 : Loi modifiant la Loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence*. Deuxième session, 39e législature.
- IMS Health Canada. 2000. "New Arthritis Medication Achieves Fastest Adoption Ever Recorded in Canada." News release. Consulté le 27 mars 2002. <http://www.longwoods.com/news_items.php>.
- Lexchin, J. 2007. "Notice of Compliance with Conditions: A Policy in Limbo." *Healthcare Policy* 2(4): 114–22.
- Montori, V.M., P.J. Devereaux, N.K.J. Adhikari et al. 2005. "Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review." *Journal of the American Medical Association* 294: 2203–9.
- Olson, M.K. 2002. "Pharmaceutical Policy Change and the Safety of New Drugs." *Journal of Law and Economics* 45: 615–42.
- Progestic International. 2004 (May). *Final Report for the Financial Models Project*. Ottawa: Health Canada.
- Santé Canada. 1998. *Programme des produits thérapeutiques*. « Politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) ». Ottawa : auteur.
- Santé Canada. 2008 (30 janvier). *Projet d'homologation progressive*. Consulté le 15 mai 2008. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/plfs_hpfd_f.html>.
- Sismondo, S. 2008. "Pharmaceutical Company Funding and Its Consequences: A Qualitative Systematic Review." *Contemporary Clinical Trials* 29: 109–13.
- Weeks, C. 2008 (11 avril). "New Drug Rules: Life-Saver or Safety Risk?" *The Globe and Mail*. Consulté le 15 mai 2008. <<http://www.theglobeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20080411.wldrugs11/BNStory/specialScienceandHealth>>.
- Weeks, C. et G. Galloway. 2008 (8 avril). "Ottawa Gets Tough on Consumer Safety: Legislation Would Make It Easier to Pull Potentially Harmful Products Off the Shelves and Fast-Track New Drugs onto the Market." *The Globe and Mail*. Consulté le 15 mai 2008. <<http://www.theglobeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20080408.wsafety08/BNStory/National>>.



JOEL LEXCHIN, MSC, MD

Rédacteur