

EDITORIAL

THE TESTING OF NEW DRUGS

SOME GOOD may yet come out of the recent catastrophe of thalidomide, disastrous as it has been. There is hope that further insight may be gained into factors affecting the development of the embryo and that there might be greater interest in, and acceleration of, research along the entire field of human embryology. This has been stressed repeatedly in the press, which has seized avidly upon this sensational topic.

One important aspect, however, has received a good deal less attention. How is it that a drug can be "tested" for years and be marketed in many countries, when it is capable of producing literally hundreds of identical malformations, before that fact becomes widely known and is correlated to the use of the drug? It is evident now that peripheral neuritis had been observed sporadically, but most observers failed to report the occasional case in their practice. Surely this is a serious reflection upon the system by which this and many other drugs have been and still are being screened.

First the basic properties of a new agent are investigated by pharmacologists, usually in the laboratory of the manufacturer. They conduct their tests on the common species of laboratory animals. This is how it should be.

Then the drug is distributed first to a few selected clinicians for use in patients and, if initial reports are reasonably favourable, soon an ever widening circle of physicians is brought into the picture. Because of many factors, of which the availability of suitable patients, the pressure of time, and the inclination to carry out a systematic research are only a few, the number of cases of each investigator understandably must be small. Hence each may encounter a particular complication or side-effect in say one-half of a per cent of his cases, which is 1 in 200. A series of 200 patients is quite large, and, indeed, larger than many. However, such a group is likely to be far from homogeneous or controlled and in many instances may be poorly documented, if at all. None of the investigators may attach much significance to that one side-effect in 200, let alone necessarily correlate it to the drug. This then is how it should not be done. Yet if all cases of all investigators were counted together, an incidence of any one complication or side-effect of 50 in 10,000 would immediately point to a cause and effect relationship.

The answer, of course, is that new drugs should be tested clinically only in reputable large institutions, not in private offices and small hospitals, and that the number of investigators should be restricted, even if this entails a longer period of trials until sufficient experience has been gained. Access to the new drug should be given only to those willing to complete in detail a standard worksheet on every case, containing all the pertinent data and all observations, however trivial or inconsequential they may seem at the time. The manufacturer should

call together into conference at his expense all principal clinical investigators for at least one and, if necessary, more conferences to discuss impressions and observations, exchange views, formulate further avenues of investigation, and consider the statistical analysis of all pooled worksheets. The conference should be attended by the pharmacologists and marketing representatives of the manufacturer.

Yet it must not be forgotten that such data have been obtained from relatively unselected cases. They may give valuable clinical information, but will supply but scant data of human pharmacology. Thus a third step should be interposed between, and not follow as it often does, the first and second kind of tests discussed above. This third line of investigation should be a bridge between the other two and should be done on man with as many variables controlled as is possible and with all relevant physiological parameters monitored and objectively recorded. This is to be done on individuals who have only one complaint, namely the one against which the new drug is claimed to be active. They must be otherwise healthy and must know that they are being subjected to an agent on trial. If such knowledge might interfere with proper evaluation, the double-blind technique of assessment is of value. How different would the story have been had thalidomide been administered by a handful of investigators only and had some of the series been restricted to the investigation of the drug as a sedative in young women, and had these women known that they were receiving an experimental drug! A certain number of the women would have been or would have become pregnant during the tests and some of them would have given birth to phocomelic infants. Would it then have taken hundreds of cases before the cause and effect relationship had been discovered? But let it also be recognized that all research is costly and that generous financial support for this work is essential.

The subject of deliberate experimentation on healthy volunteers admittedly is a controversial one. If done on a large scale, accidents are bound to happen sooner or later, though rarely if care is taken. But would it not be preferable to eliminate dangerous or potentially dangerous drugs at that risk, rather than to expose a much larger number of patients to the infinitely greater danger to life or health by the continued use of an inadequately investigated drug? The reasons for this greater risk is that poor investigative techniques have failed to establish the true action of a drug in man, at least until much greater harm has been done to many more individuals under less ideal conditions than might have been necessary.

GORDON M. WYANT

EDITORIAL

L'ÉPREUVE DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

MALGRÉ LES DÉSASTRES qu'elle a provoqués, la récente catastrophe de la thalidomide peut être utile. On peut espérer de nouveaux éclaircissements sur les facteurs affectant le développement de l'embryon, ainsi qu'un plus grand intérêt et une accélération des recherches dans tout le domaine de l'embryologie humaine. La presse, en s'emparant de ce sujet à sensation, a insisté à maintes reprises sur ce point.

Cependant, un aspect important a beaucoup moins retenu l'attention. Comment se fait-il qu'un produit puisse être "éprouvé" pendant des années et mis sur le marché dans plusieurs pays, et en même temps devenir responsable de centaines de malformations identiques, avant que le fait ne soit connu et attribué à l'usage de ce produit? Il est évident maintenant que la névrite périphérique avait été observée occasionnellement, mais la plupart des observateurs avaient omis de rapporter ces cas bizarres. Assurément, ceci met en lumière le système utilisé hier et aujourd'hui pour passer au crible ce médicament et beaucoup d'autres.

D'abord les propriétés de base d'un nouvel agent sont recherchées par des pharmacologistes, généralement dans le laboratoire du manufacturier. Ils font leurs expériences sur les espèces ordinaires d'animaux de laboratoire. C'est ainsi que les choses devraient se passer.

Alors, on distribue le médicament à quelques cliniciens choisis qui doivent l'utiliser chez leurs malades puis, si les premiers rapports sont favorables, on en fournit à un cercle sans cesse grandissant de médecins. Pour plusieurs raisons, dont la disponibilité de malades appropriés, le temps qui presse, et le désir de poursuivre une recherche systématique ne sont que quelques-unes, on comprend que chaque observateur ne dispose que d'un petit nombre de cas. Chacun peut rencantrer une complication, ou un effet secondaire, disons dans un demi pour cent de ses cas, ce qui fait 1 pour 200. Ceci représente un nombre considérable, supérieur à beaucoup d'autres. Toutefois, ce groupe est exposé à manquer d'homogénéité ou de contrôle, et souvent sa documentation est pauvre, si seulement elle existe. Il se peut que les chercheurs n'attachent pas une grande importance à cet unique effet secondaire qui se manifeste sur 200 cas, et qu'ils ne l'imputent pas nécessairement au médicament. Et c'est ainsi que les choses ne devraient pas se passer. Si tous les cas de tous les chercheurs étaient compilés ensemble, advenant une complication ou un effet secondaire dans la proportion de 50 pour 10,000, on établirait immédiatement une relation de cause à effet.

On comprend alors que les nouveaux médicaments devraient être éprouvés, non pas dans des bureaux privés ou de petits hôpitaux, mais seulement dans de grandes institutions réputées, et que le nombre de chercheurs devrait être limité, même si cela suppose une plus longue période d'épreuves, pour acquérir une expérience suffisante. Ne devraient avoir accès au nouveau produit que ceux qui

consentent à remplir en détail un tableau type pour chaque cas, avec toutes les données pertinentes et toutes les observations, quelque insignifiantes qu'elles puissent paraître. Le manufacturier devrait réunir à ses dépens tous les principaux cliniciens chercheurs une ou plusieurs fois, selon le besoin, pour discuter des impressions et des observations, échanger des vues, proposer de nouvelles voies d'investigation, et examiner les statistiques de tous les tableaux mis en commun. Les pharmacologistes et les représentants du manufacturier devraient assister à ces conférences.

Cependant, il ne faut pas oublier que ces données ont été obtenues de cas relativement non choisis. Elles peuvent fournir des renseignements intéressants au point de vue clinique, mais pauvres au point de vue pharmacologie humaine. Ainsi, un troisième jalon devrait être posé entre, et non après le premier et le second genre d'épreuves discutées ci-dessus. Cette troisième ligne d'investigation devrait être comme un pont jeté entre les deux autres, et pratiquée chez l'homme dans des conditions variables et contrôlées, aussi nombreuses que possible, et avec tous les relevés physiologiques enregistrés sur les instruments de précision, ou observés directement. Ceci doit être fait chez des individus qui ne se plaignent que d'un seul malaise, celui précisément que le nouveau médicament est supposé corriger. Ces sujets doivent être, par ailleurs, en bonne santé et être avisés qu'ils reçoivent un médicament à l'essai. Si cette révélation devait nuire à une juste évaluation, on aura avantage à utiliser la technique de contrôles-témoins.

Combien l'histoire aurait été différente si la thalidomide avait été administrée seulement par une poignée de chercheurs, si une partie des recherches s'était limitée à l'étude du produit comme sédatif chez les jeunes femmes, et si ces jeunes femmes avaient su qu'elles prenaient un médicament au stade expérimental! Un certain nombre d'entre elles auraient été ou seraient devenues enceintes pendant l'expérience, et quelques-unes auraient donné naissance à des enfants phocoméliqués. Aurait-il fallu des centaines de cas pour qu'on établisse la relation de cause à effet? Mais, reconnaissons que toute recherche est coûteuse et qu'un généreux support financier est essentiel pour ce travail.

On admet que l'idée d'expérimentation libre et acceptée chez des sujets sains est sujette à discussion. Pratiquée sur une grande échelle, elle est susceptible de provoquer, tôt ou tard, des accidents; toutefois, ces derniers seront rares si on procède avec soin. Mais ne vaut-il pas mieux prendre ce risque pour éliminer des produits qui sont dangereux ou qui peuvent le devenir, plutôt que d'exposer un plus grand nombre de malades à un plus grand danger pour leur vie ou pour leur santé, en leur laissant absorber un médicament qui n'est pas parfaitement éprouvé? La cause de ce risque aggravé est que, pour l'insuffisance des techniques de recherches, on a failli à la tâche d'établir exactement l'action d'un produit chez l'être humain; et il a fallu attendre que de plus grands malheurs frappent un plus grand nombre d'individus dans des conditions moins favorables pour corriger une telle situation.

GORDON M. WYANT