

SENATE



SÉNAT

CANADA

First Session
Forty-first Parliament, 2011-12

*Proceedings of the Standing
Senate Committee on*

SOCIAL AFFAIRS,
SCIENCE AND
TECHNOLOGY

Chair:

The Honourable KELVIN KENNETH OGILVIE

Wednesday, October 31, 2012
Thursday, November 1, 2012

Issue No. 24

Nineteenth meeting on:

Study on prescription
pharmaceuticals in Canada

and

Third meeting on:

Bill S-204, An Act to establish
a national strategy for chronic cerebrospinal
venous insufficiency (CCSVI)

WITNESSES:
(See back cover)

Première session de la
quarante et unième législature, 2011-2012

*Délibérations du Comité
sénatorial permanent des*

AFFAIRES SOCIALES,
DES SCIENCES ET
DE LA TECHNOLOGIE

Président :

L'honorable KELVIN KENNETH OGILVIE

Le mercredi 31 octobre 2012
Le jeudi 1^{er} novembre 2012

Fascicule n^o 24

Dix-neuvième réunion concernant :

L'étude sur les produits pharmaceutiques
sur ordonnance au Canada

et

Troisième réunion concernant :

Le projet de loi S-204, Loi établissant une stratégie
nationale concernant l'insuffisance veineuse
céphalorachidienne chronique (IVCC)

TÉMOINS :
(Voir à l'endos)

STANDING SENATE COMMITTEE
ON SOCIAL AFFAIRS, SCIENCE
AND TECHNOLOGY

The Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, *Chair*

The Honourable Art Eggleton, P.C., *Deputy Chair*
and

The Honourable Senators:

Cordy	Martin
* Cowan	Merchant
(or Tardif)	Munson
Dyck	Seidman
Enverga	Seth
* LeBreton, P.C.	Unger
(or Carignan)	Verner, P.C.

* Ex officio members

(Quorum 4)

Changes in membership of the committee:

Pursuant to rule 12-5, membership of the committee was amended as follows:

The Honourable Senator Unger replaced the Honourable Senator Eaton (*November 1, 2012*).

The Honourable Senator Eaton replaced the Honourable Senator Raine (*October 26, 2012*).

The Honourable Senator Cordy replaced the Honourable Senator Mercer (*October 26, 2012*).

The Honourable Senator Dyck replaced the Honourable Senator Moore (*October 26, 2012*).

COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT
DES AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES
ET DE LA TECHNOLOGIE

Président : L'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie

Vice-président : L'honorable Art Eggleton, C.P.
et

Les honorables sénateurs :

Cordy	Martin
* Cowan	Merchant
(ou Tardif)	Munson
Dyck	Seidman
Enverga	Seth
* LeBreton, C.P.	Unger
(ou Carignan)	Verner, C.P.

* Membres d'office

(Quorum 4)

Modifications de la composition du comité :

Conformément à l'article 12-5 du Règlement, la liste des membres du comité est modifiée, ainsi qu'il suit :

L'honorable sénateur Unger a remplacé l'honorable sénateur Eaton (*le 1^{er} novembre 2012*).

L'honorable sénateur Eaton a remplacé l'honorable sénateur Raine (*le 26 octobre 2012*).

L'honorable sénateur Cordy a remplacé l'honorable sénateur Mercer (*le 26 octobre 2012*).

L'honorable sénateur Dyck a remplacé l'honorable sénateur Moore (*le 26 octobre 2012*).

MINUTES OF PROCEEDINGS

OTTAWA, Wednesday, October 31, 2012
(57)

[English]

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 4:21 p.m., in room 2, Victoria Building, the chair, the Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, presiding.

Members of the committee present: The Honourable Senators Cordy, Dyck, Eaton, Eggleton, P.C., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth and Verner, P.C. (11).

In attendance: Sonya Norris, Analyst, Parliamentary Information and Research Service, Library of Parliament.

Also in attendance: The official reporters of the Senate.

Pursuant to the order of reference adopted by the Senate on Thursday, November 17, 2011, the committee continued its study on prescription pharmaceuticals in Canada. (*For complete text of the order of reference, see proceedings of the committee, Issue No. 12.*)

WITNESSES:

United States Food and Drug Administration:

Dr. Gerald Dal Pan, Director, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research (by video conference);

Dr. Robert Temple, Deputy Center Director for Clinical Science, Center for Drug Evaluation and Research (by video conference).

The chair made a statement.

Dr. Dal Pan made a statement and, together with Dr. Temple, answered questions.

At 5:28 p.m., the committee adjourned to the call of the chair.

ATTEST:

OTTAWA, Thursday, November 1, 2012
(58)

[English]

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 10:29 a.m., in room 2, Victoria Building, the chair, the Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, presiding.

Members of the committee present: The Honourable Senators Cordy, Dyck, Eggleton, P.C., Enverga, Martin, Merchant, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth, Unger and Verner, P.C. (12).

PROCÈS-VERBAUX

OTTAWA, le mercredi 31 octobre 2012
(57)

[Traduction]

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 16 h 21, dans la salle 2 de l'édifice Victoria, sous la présidence de l'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*).

Membres du comité présents : Les honorables sénateurs Cordy, Dyck, Eaton, Eggleton, C.P., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth et Verner, C.P. (11).

Également présente : Sonya Norris, analyste, Service d'information et de recherche parlementaires, Bibliothèque du Parlement.

Aussi présents : Les sténographes officiels du Sénat.

Conformément à l'ordre de renvoi adopté par le Sénat le jeudi 17 novembre 2011, le comité poursuit son étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada. (*Le texte intégral de l'ordre de renvoi figure au fascicule n^o 12 des délibérations du comité.*)

TÉMOINS :

United States Food and Drug Administration :

Dr Gerald Dal Pan, directeur, Bureau de surveillance et d'épidémiologie, Centre d'évaluation et de recherche des médicaments (par vidéoconférence);

Dr Robert Temple, directeur adjoint du Centre de sciences cliniques, Centre d'évaluation et de recherche de médicaments (par vidéoconférence).

Le président prend la parole.

Le Dr Dal Pan fait un exposé, puis, avec l'aide du Dr Temple, répond aux questions.

À 17 h 28, le comité s'ajourne jusqu'à nouvelle convocation de la présidence.

ATTESTÉ :

OTTAWA, le jeudi 1^{er} novembre 2012
(58)

[Traduction]

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 10 h 29, dans la salle 2 de l'édifice Victoria, sous la présidence de l'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*).

Membres du comité présents : Les honorables sénateurs Cordy, Dyck, Eggleton, C.P., Enverga, Martin, Merchant, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth, Unger et Verner, C.P. (12).

In attendance: Sonya Norris, Analyst, Parliamentary Information and Research Service, Library of Parliament.

Also in attendance: The official reporters of the Senate.

Pursuant to the order of reference adopted by the Senate on Thursday, April 26, 2012, the committee continued its study on Bill S-204, An Act to establish a national strategy for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). (*For complete text of the order of reference, see proceedings of the committee, Issue No. 21.*)

WITNESSES:

As individuals:

Dr. Robert Zivadinov, Director, Buffalo Neuroimaging Analysis Centre;

Dr. Andreas Laupacis, Executive Director, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital (by video conference);

Dr. Paolo Zamboni, Director, Vascular Diseases Centre, University of Ferrara, Italy (by video conference).

The chair made a statement.

Dr. Laupacis, Dr. Zivadinov and Dr. Zamboni each made a statement and, together, answered questions.

At 12:23 p.m., the committee adjourned to the call of the chair.

ATTEST:

Également présente : Sonya Norris, analyste, Service d'information et de recherche parlementaires, Bibliothèque du Parlement.

Aussi présents : Les sténographes officiels du Sénat.

Conformément à l'ordre de renvoi adopté par le Sénat le jeudi 26 avril 2012, le comité poursuit son étude du projet de loi S-204, Loi établissant une stratégie nationale concernant l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC). (*Le texte intégral de l'ordre de renvoi figure au fascicule n° 21 des délibérations du comité.*)

TÉMOINS :

À titre personnel :

Dr Robert Zivadinov, directeur, Centre d'analyse en neuro-imagerie de Buffalo;

Dr Andreas Laupacis, directeur exécutif, Institut du savoir Li Ka Shing, Hôpital St. Michael (par vidéoconférence);

Dr Paolo Zamboni, directeur, Centre des maladies vasculaires, Université de Ferrara, Italie (par vidéoconférence).

Le président prend la parole.

le Dr Laupacis, le Dr Zivadinov et le Dr Zamboni font chacun un exposé, puis, ensemble, répondent aux questions.

À 12 h 23, le comité s'ajourne jusqu'à nouvelle convocation de la présidence.

ATTESTÉ :

La greffière du comité,

Jessica Richardson

Clerk of the Committee

EVIDENCE

OTTAWA, Wednesday, October 31, 2012

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 4:21 p.m. to study prescription pharmaceuticals in Canada (topic: post approval monitoring.)

Senator Kelvin Kenneth Ogilvie (*Chair*) in the chair.

[*English*]

The Chair: Honourable senators, I hereby call this meeting to order. The first thing I will do on this occasion is officially welcome our guests from the FDA in the United States. We have Dr. Gerald Dal Pan, Director, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration; and Dr. Robert Temple, Deputy Centre Director for Clinical Science, for the Center for Drug Evaluation and Research.

To our very distinguished guests, on behalf of our committee I want to say how privileged we consider ourselves have you both here with us today by video link. You have received background with regard to where we are in this study. This is the second phase of a four-part study we are doing on prescription pharmaceuticals. In this particular case, we are looking specifically at post-approval monitoring.

I will ask my colleagues at the table to introduce themselves. We will then invite you to make a presentation, which will be followed by questioning from the committee.

As usual on a Wednesday, I will ask my colleagues to introduce themselves.

Senator Eggleton: Art Eggleton. I am a senator from Toronto and the deputy chair of this committee.

Senator Munson: I am Jim Munson, and Ontario senator and the opposition whip in the Senate.

Senator Dyck: I am Senator Lillian Dyck from Saskatchewan.

[*Translation*]

Senator Verner: Senator Josée Verner from Quebec.

[*English*]

Senator Seth: I am Senator Asha Seth from Toronto, Ontario.

Senator Martin: I am Senator Yonah Martin from Vancouver, B.C., and the deputy government whip.

Senator Seidman: Senator Judith Seidman from Montreal, Quebec.

The Chair: I am Kelvin Ogilvie, a senator from Nova Scotia and chair of the committee.

TÉMOIGNAGES

OTTAWA, le mercredi 31 octobre 2012

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 16 h 21, afin d'étudier les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada (sujet : surveillance après approbation.)

Le sénateur Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*) occupe le fauteuil.

[*Traduction*]

Le président : Honorables sénateurs, je déclare la séance ouverte. J'aimerais tout d'abord souhaiter la bienvenue à nos témoins qui représentent la United States Food and Drug Administration (FDA). Accueillons le Dr Gerald Dal Pan, directeur, Bureau de surveillance et d'épidémiologie, Centre d'évaluation et de recherche des médicaments; et le Dr Robert Temple, directeur adjoint du Centre des sciences cliniques du Centre d'évaluation et de recherche des médicaments.

J'aimerais dire à nos éminents témoins que le comité se considère fort privilégié de les accueillir aujourd'hui via vidéoconférence. Vous avez reçu des informations au sujet de nos travaux en cours. Nous en sommes à la deuxième phase d'une étude en quatre parties au sujet des produits pharmaceutiques sur ordonnance. Aujourd'hui, nous allons nous intéresser tout particulièrement à la surveillance après approbation.

Après les présentations d'usage, nous vous demanderons de faire votre exposé, qui sera suivi par les questions des membres du comité.

Comme je le fais d'habitude les mercredis, je demanderais donc à mes collègues de bien vouloir se présenter.

Le sénateur Eggleton : Je m'appelle Art Eggleton, sénateur de Toronto, et je suis vice-président de ce comité.

Le sénateur Munson : Je m'appelle Jim Munson, sénateur de l'Ontario, et je suis whip de l'opposition au Sénat.

Le sénateur Dyck : Je m'appelle Lillian Dyck, sénateur de la Saskatchewan.

[*Français*]

Le sénateur Verner : Sénatrice Josée Verner, du Québec.

[*Traduction*]

Le sénateur Seth : Je m'appelle Asha Seth, sénateur de Toronto, en Ontario.

Le sénateur Martin : Je suis le sénateur Yonah Martin, de Vancouver, en Colombie-Britannique. Je suis également whip adjoint du gouvernement.

Le sénateur Seidman : Je suis le sénateur Judith Seidman et je suis de Montréal, au Québec.

Le président : Je m'appelle Kelvin Ogilvie, sénateur de la Nouvelle-Écosse, et je suis également président du comité.

On behalf of my colleagues, I invite you to make your presentations. I understand that Dr. Dal Pan will be presenting but that both of you are available for questioning as you determine appropriate. Please proceed.

Dr. Gerald Dal Pan, Director, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration: Thank you for that nice introduction. Good afternoon. I am Dr. Gerald Dal Pan, the Director of the Office of Surveillance and Epidemiology at the United States Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation and Research. I am joined today by my colleague, Dr. Robert Temple, who is the Deputy Centre Director for Clinical Science at the Center for Drug Evaluation and Research.

Dr. Temple and I are pleased to appear before the Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology to discuss post-marketing monitoring of medicines. I will make some brief opening remarks, after which Dr. Temple and I will be pleased to answer your questions.

Drug safety is a top priority at the FDA. Monitoring and understanding the safety of drug and therapeutic biologic products is a process that proceeds throughout the product's life cycle, spanning the period prior to the first administration to humans through the entire marketing life of the product.

Pre-approval drug safety assessment is an extensive process that involves preclinical safety assessments, such as animal toxicology testing, clinical pharmacology studies and clinical trials. Pre-approval clinical trials provide the efficacy and safety information that form the basis for an approval decision. The pre-approval safety assessment quantifies and characterizes the common adverse events associated with a medication. Depending on the number of subjects exposed prior to approval, less common adverse events can also be detected. The FDA reviews all the data collected during drug development to determine if the benefits of the drug outweigh its risks. If the benefits of the drug do not outweigh its risks, the drug is not approved.

Though pre-approval drug safety testing is a very comprehensive exercise and is rigorously reviewed prior to a drug's approval, no drug development program can identify all risks associated with a product. It is therefore imperative that drug safety assessments continue in the post-marketing period, when large numbers of persons will be exposed to the medicine, including many with coexisting medical conditions or on concomitant medications that were not represented in the pre-approval clinical trials. The goal of the post-marketing safety program is to identify adverse events that were not identified prior

Au nom du comité, j'aimerais maintenant vous inviter à faire vos exposés. Si j'ai bien compris, Dr Dal Pan fera l'exposé et vous serez ensuite tous les deux disponibles pour répondre à nos questions. Nous vous écoutons.

Dr Gerald Dal Pan, directeur, Bureau de surveillance et d'épidémiologie, Centre d'évaluation et de recherche des médicaments, United States Food and Drug Administration : Merci de cette belle introduction. Bonjour à tous. Je m'appelle Gerald Dal Pan, je suis directeur du Bureau de surveillance et d'épidémiologie du Centre d'évaluation et de recherche des médicaments de la United States Food and Drug Administration (FDA). Je suis accompagné par mon collègue Robert Temple, qui est directeur adjoint du Centre des sciences cliniques au Centre d'évaluation et de recherche des médicaments.

Nous sommes tous les deux ravis de comparaître devant le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie afin de discuter de la surveillance après approbation des médicaments. Je ferai une brève déclaration liminaire après laquelle le Dr Temple et moi serons ravis de répondre à vos questions.

L'innocuité des médicaments est l'une des grandes priorités de la FDA. Les efforts déployés pour évaluer l'innocuité d'un médicament et d'un produit biologique thérapeutique et bien en saisir toutes les incidences débutent avant même la première administration du médicament à un être humain et se poursuivent tout au long de la durée de vie commerciale du produit.

L'évaluation de l'innocuité d'un médicament avant son approbation est un processus exhaustif dans lequel on a recours à des évaluations précliniques de l'innocuité, notamment sous la forme d'essais de toxicologie animale, d'études de pharmacologie clinique et d'essais cliniques. Ces évaluations préalables nous fournissent les renseignements sur l'efficacité et l'innocuité qui constituent la base de notre décision d'approbation. L'évaluation de l'innocuité préalable à l'approbation du médicament quantifie et caractérise les événements indésirables les plus fréquents associés à la prise du médicament. Si le nombre de sujets exposés au médicament avant son approbation est suffisant, des événements indésirables moins fréquents peuvent également être décelés. La FDA examine toutes les données recueillies au cours de l'élaboration du médicament afin de déterminer si les avantages l'emportent sur les risques. Si les avantages du médicament ne l'emportent pas sur les risques, celui-ci n'est pas approuvé.

Bien que l'évaluation de l'innocuité soit un exercice fort exhaustif faisant l'objet d'un contrôle rigoureux avant l'approbation du médicament, il faut savoir qu'aucun programme de développement de médicaments ne peut détecter tous les risques associés à un produit. Il est donc impératif que les évaluations de l'innocuité du médicament se poursuivent après sa commercialisation. C'est en effet à ce moment-là qu'une quantité importante de gens seront exposés au médicament, y compris un grand nombre ayant des troubles médicaux coexistants ou prenant des médicaments en parallèle, autant de cas qui n'ont pas été évalués lors des essais

to approval and to understand better the spectrum of adverse events associated with the drug, including adverse events identified prior to approval.

Post-marketing risk assessment can be based on either observational data or clinical trial data. Observational data includes individual case reports of suspected adverse reactions, also called spontaneous reports, case series of such reports, analyses of databases of spontaneous reports, disease-based registries, drug-based registries, electronic medical records systems, administrative claims databases, drug utilization databases, poison control centre databases and other public health databases that track medication usage. The particular approach used depends on the specific drug safety issue. In certain cases, the FDA can require a company to perform drug safety testing post-marketing.

FDA staff carefully review post-marketing safety data to identify previously unrecognized risks or to characterize a known risk more fully. Some of these risks will be sufficiently serious to alter the benefit-risk balance of the medicine, such that post-marketing regulatory action will be needed. Possible regulatory actions include updates to the professional labelling, development of or updates to patient labelling, use of additional means of communicating risks to patients or professionals, introduction of specific risk management measures, restrictions on the use of the medicine or, rarely, market withdrawal. The FDA has the authority, in certain instances, to require a company to change its label for safety-related reasons or to institute a risk evaluation and mitigation strategy, a type of risk management plan.

Drug safety assessment requires the input of many disciplines, including clinical medicine, pharmacy, pharmacology, epidemiology, toxicology, genetics and many others. The sciences that underlie drug safety are evolving, and FDA scientists strive to incorporate the most advanced scientific thinking into their analyses. Our approach to drug safety assessment at the FDA is a multidisciplinary one that ensures all relevant expertise is brought to a drug safety issue. We apply the same degree of management to it that we apply to pre-approval market review.

cliniques préalables à l'approbation. Les mesures d'évaluation de l'innocuité après la commercialisation visent à détecter les effets indésirables qui n'ont pas été décelés avant l'approbation du médicament. On cherche ainsi à mieux comprendre le spectre des événements indésirables associés au médicament, en incluant ceux qui avaient été relevés avant son approbation.

L'évaluation des risques après la commercialisation peut être basée sur des données d'observation ou des données provenant des essais cliniques. Les données d'observation proviennent notamment des déclarations individuelles d'effets indésirables présumés, ou rapports spontanés, des études de séries de cas de telles déclarations, des analyses des bases de données sur les rapports spontanés, des registres établis en fonction des maladies ou des médicaments, des systèmes électroniques de dossiers médicaux, ainsi que des bases de données sur les revendications administratives, sur l'utilisation du médicament, des centres antipoisons et d'autres bases de données de la santé publique qui évaluent l'utilisation d'un médicament. L'approche utilisée varie en fonction des risques associés à l'utilisation du médicament. Dans certains cas, la FDA peut exiger qu'une entreprise procède à des évaluations sur l'innocuité d'un médicament après sa commercialisation.

Le personnel de la FDA examine ensuite attentivement les données sur l'évaluation de l'innocuité du médicament après sa commercialisation afin de déceler des risques passés inaperçus ou de mieux définir un risque déjà repéré. Certains de ces risques seront assez importants pour modifier l'équilibre avantages-risques du médicament et, dans ces cas, une mesure réglementaire postcommercialisation sera nécessaire. Les mesures réglementaires comprennent notamment la modification de l'étiquetage à l'intention des professionnels, l'élaboration ou la modification de l'étiquetage pour les patients, des efforts supplémentaires pour communiquer les risques aux patients et aux professionnels, des mesures spéciales de gestion des risques, des restrictions sur l'utilisation d'un médicament ou, et cela arrive rarement, le retrait du marché. Dans certaines circonstances, la FDA peut exiger qu'une société change son étiquetage pour des raisons d'innocuité ou mette en place une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques, un plan de gestion des risques en quelque sorte.

L'évaluation de l'innocuité d'un médicament fait appel à bon nombre de disciplines dont la médecine clinique, la pharmacie, la pharmacologie, l'épidémiologie, la toxicologie et la génétique. Les données scientifiques sur lesquelles repose l'innocuité des médicaments sont en constante évolution. Les scientifiques de la FDA font de leur mieux pour incorporer à leurs analyses les avancées scientifiques les plus récentes. La FDA prône une approche multidisciplinaire en matière d'évaluation de l'innocuité d'un médicament, afin de s'assurer que tous les domaines de spécialité pertinents examinent la question. Nous y appliquons le même degré de gestion que pour un examen d'approbation préalable à la commercialisation.

Communication to the public is an important part of our post-market safety program as well. We have several programs in place to keep the public informed of our ongoing post-market safety monitoring.

In summary, the safety assessment of a medicine occurs continuously throughout its life cycle. A variety of data sources contribute to post-market safety assessment and many disciplines are involved in the analysis of safety data. Rigorous post-marketing safety analyses lead to post-marketing safety-related regulatory actions. Communication to the public is a critical piece of the post-marketing drug safety program.

Thank you for your attention. Dr. Temple and I are happy to answer your questions.

The Chair: Thank you very much for that presentation. I will now turn to my colleagues on the committee to begin our round of questioning.

Senator Eggleton: I note your commentary about safety assessment of a medication occurs continuously throughout its life cycle, which I think would be very important. You have authorities that I do not think your counterpart in this country has. You have, for example, the authority to have drug-safety testing done; you have authority with respect to the labelling. You have outlined in your remarks a number of other authorities that you have.

There was a suggestion a few years ago that Health Canada, which is our regulator, would get some similar authorities, but in our legislative process that did not proceed to a conclusion and has not been reintroduced since 2008. Health Canada says that they can work with companies to implement the changes. They could use persuasion, and they do; they could withdraw the approval, I suppose. They could also bring it to the attention of the public or the medical profession that there are difficulties with a certain prescription, so that can have quite an effect. However, you have authorities provided for in the FDA.

How often do you think this authority is important? Are you able to work these things out, in most cases, with the industry, or do they resist? Do you get into non-compliance or penalties, and what kind of penalties would you invoke? How valuable is it to have those specific authorities in cases such as post-authorization studies and label changes?

Dr. Dal Pan: Thank you for your question, senator. These authorities are relatively new. We acquired them when the Food and Drug Administration Amendments Act was passed in 2007. Prior to that, we did not have the authority to require a company to change its label for safety reasons, nor did we have the authority to mandate a post-approval study. We have found this

Les communications avec le public sont une partie importante de notre programme de contrôle de l'innocuité après la commercialisation. Nous avons plusieurs mécanismes en place pour que les gens soient bien informés de nos activités de surveillance.

En résumé, l'évaluation de l'innocuité d'un médicament continue tout au long de sa durée de vie. Plusieurs sources de données contribuent à l'évaluation de l'innocuité après la commercialisation et bon nombre de disciplines prennent part à l'analyse de ces données sur l'innocuité. Des analyses rigoureuses de l'innocuité postcommercialisation peuvent mener à des mesures réglementaires. La communication avec le public est une partie importante de notre programme de surveillance de l'innocuité d'un médicament après sa commercialisation.

Je vous remercie de votre attention. Nous serons ravis de répondre à vos questions.

Le président : Merci beaucoup pour cet exposé. Je vais maintenant céder la parole à mes collègues et nous allons commencer notre première série de questions.

Le sénateur Eggleton : Vous avez indiqué que l'évaluation de l'innocuité d'un médicament a lieu tout au long de la durée de vie du médicament. Je trouve que cela est fort important. Je pense que vous disposez de pouvoirs dont ne sont pas dotés vos homologues canadiens. Ainsi, par exemple, vous pouvez exiger qu'une évaluation de l'innocuité d'un médicament soit effectuée. Vous avez également des pouvoirs concernant l'étiquetage. Vous avez mentionné dans vos remarques une série d'autres pouvoirs dont vous disposez.

Il y a quelques années, on a suggéré que Santé Canada, notre agence de réglementation, soit dotée de pouvoirs similaires. La proposition n'a pas été entérinée dans le cadre de notre processus législatif et aucune nouvelle mesure en ce sens n'a été présentée depuis 2008. Les gens de Santé Canada nous disent qu'ils peuvent travailler avec les sociétés pharmaceutiques pour que les changements requis soient apportés. Ils peuvent user de leur persuasion, et ils le font. J'imagine qu'ils peuvent retirer l'approbation. Ils peuvent également aviser le public ou les professionnels de la santé qu'un certain médicament peut poser problème, ce qui peut avoir un impact considérable. Reste quand même que la FDA dispose de pouvoirs bien concrets à cet effet.

À quelle fréquence devez-vous utiliser ces pouvoirs? Est-ce que, dans la plupart des cas, vous êtes capables de régler le problème avec l'industrie ou est-ce que certaines entreprises se montrent réticentes? Devez-vous imposer des sanctions aux fautifs? Quelles formes peuvent prendre ces sanctions? À quel point est-il important d'être muni de pouvoirs concrets dans les cas d'études postérieures à l'approbation et de changements d'étiquettes?

Dr Dal Pan : Merci de votre question, monsieur le sénateur. Ces pouvoirs sont assez nouveaux. Nous les avons acquis lorsqu'on a adopté, en 2007, la Food and Drug Administration Amendments Act. Auparavant, nous n'avions pas le pouvoir d'exiger qu'une société modifie son étiquetage pour des raisons d'innocuité. Nous n'avions non plus le pouvoir d'ordonner une

authority useful. We can only invoke it when certain conditions are met. These conditions are set out in law, and we have to have new safety information that would allow us to require a company to either do a study, change its label or institute specific risk management measures.

We have used these quite a lot. We can invoke the authority to require a post-market study either at the time a drug is approved — and require it in the approval letter — or after a drug is approved, when we learn of new safety information. We have data on how many of these we use. We can send that to you if that would be of interest to you. I, unfortunately, do not have these numbers off the top of my head.

For safety-related label changes, that is also a new authority. We did not have that prior to 2007. We use that sometimes, although, for a lot of safety-related changes, we do not invoke it because we can work quite smoothly with a company.

Dr. Robert Temple, Deputy Center Director for Clinical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration: It helps, for obvious reasons, to have a hammer at the end of your hand on some of these matters. Negotiation is often helpful. However, you can see the contrast between safety-related post-marketing studies and effectiveness-related post-marketing studies. We are allowed to discuss post-marketing studies and new uses. For example, sometimes we discover that a drug is being widely used for a purpose not in its labelling. It can be quite difficult to get the company to go out and study that. They do not always want to do it. When we can identify a safety concern, we can in fact require it. It does help us to get what we want, although negotiation often works too because companies often have an interest in getting the information. However, it is plainly useful.

Dr. Dal Pan: One area where we find the authority for safety-related label changes useful is when we want to change the label on a class of medicines — multiple medicines in the same class. It is a very efficient mechanism.

Dr. Temple: For example, we changed all of the labelling for antidepressants and anti-epileptic drugs to warn about suicidal thinking and behaviour. The ability to require some of those things was helpful, although some of the changes happened through negotiation before that. It can help; no question.

Senator Eggleton: Thank you for that answer.

étude postcommercialisation. Nous estimons ces pouvoirs fort utiles. Nous ne pouvons les utiliser que lorsque certaines conditions établies dans la loi sont remplies. Il faut que nous disposions de nouveaux renseignements en matière d'innocuité nous permettant d'exiger qu'une société procède à une étude, modifie son étiquetage ou mette en œuvre des mesures de gestion du risque.

Nous avons utilisé ces pouvoirs assez fréquemment. Nous pouvons ainsi exiger que l'on procède à une étude postcommercialisation, au moment où le médicament est approuvé — et on l'exige dans la lettre d'approbation — ou après l'approbation de médicaments, lorsque nous obtenons de nouveaux renseignements touchant l'innocuité. Nous avons des données sur la fréquence de tels cas. Nous pourrions vous les fournir si cela vous intéresse. Je ne connais malheureusement pas ces chiffres par cœur.

La possibilité d'exiger la modification de l'étiquetage pour des raisons d'innocuité est aussi un nouveau pouvoir dont nous disposons depuis 2007 seulement. On l'utilise parfois mais, pour bon nombre de modifications liées à l'innocuité, nous n'en avons pas besoin car la société le fait volontairement.

Dr Robert Temple, directeur adjoint du Centre de science clinique, Centre d'évaluation et de recherche des médicaments, United States Food and Drug Administration : Pour des raisons évidentes, il est fort utile, dans certains cas, d'être muni de pouvoirs concrets. La négociation est aussi souvent efficace. Mais, vous pouvez bien voir le contraste qui existe entre les études sur l'innocuité postcommercialisation et les études sur l'efficacité postcommercialisation. Nous avons le droit de discuter des études postcommercialisation et des nouvelles utilisations. Ainsi, par exemple, nous découvrons parfois qu'un médicament est utilisé dans bon nombre de cas à une fin qui n'est pas indiquée sur son étiquette. Il peut alors être assez difficile de demander à une société d'effectuer une étude à ce sujet. On ne veut pas toujours le faire. Lorsque nous détectons un problème d'innocuité, nous pouvons exiger une telle étude. Cela nous permet d'obtenir ce que nous voulons. Il faut savoir que les négociations fonctionnent également souvent parce que les sociétés ont elles-mêmes intérêt à obtenir ces renseignements. Quoi qu'il en soit, il demeure utile de disposer de ces pouvoirs.

Dr Dal Pan : Ces pouvoirs sont particulièrement précieux lorsque nous devons exiger d'un fabricant qu'il modifie l'étiquetage d'une catégorie de médicaments — pour plusieurs médicaments se trouvant dans une même catégorie. Il s'agit là d'un mécanisme fort efficace.

Dr Temple : Ainsi, par exemple, nous avons changé tout l'étiquetage des antidépresseurs et des médicaments antiépileptiques afin qu'ils contiennent un avertissement au sujet des risques liés à un comportement ou à des idées suicidaires. Il est utile de pouvoir exiger des mesures semblables. En revanche, certaines de ces modifications ont eu lieu grâce à des négociations. Mais, il ne fait aucun doute que cela peut être utile.

Le sénateur Eggleton : Merci de votre réponse.

Let me ask you one more question. One of our prominent newspapers, *The Toronto Star*, a newspaper in my city, screamed out a headline the other day that Health Canada was ignoring a lot of the complaints about adverse reactions to drugs. I do not know how accurate all of this is, but they were saying that people who were bringing attention to certain drug reactions were being ignored. This would be people in the population; I think they even quoted a doctor in one case. They are saying that there is not a quick enough reaction to these reports and that meanwhile people are at risk of very serious illness or even death from some of these drugs. As I say, I cannot vouch for how accurate this report is and whether it is distorted or exaggerated in any way.

Do you have any particular time frame on how you deal with adverse reaction information coming from the public? Nowadays they can get it to you a lot faster through social media, as opposed to writing the traditional letter. Do you have particular protocols in dealing with this and getting back to the public?

Dr. Dal Pan: I mentioned in my opening remarks that we now apply the same level of management to post-marketing safety issues as we have traditionally done for pre-market safety issues. As part of that, we have a prioritization system for post-market safety issues. When we identify a significant post-market safety issue, one that could result in death, one for which we think we might withdraw approval or put warnings or other restrictions on the product, we prioritize it and classify it as either priority or standard. For priority ones, we try to review the data within six months. Standard is within 10 months. We also have a category called emergency that would be done a lot more quickly.

In recent years, we have put in this kind of structure. Again, we have a public document that explains our tracking of these issues.

Dr. Temple: I think you were partly asking about what you do with a report of some terrible reaction. Do you always pass it on? Do you always believe it is true?

Of course, part of what Dr. Dal Pan was describing is a process in which we try to make a sensible judgment about the thing that has been reported. Spontaneous reports, which is what we are talking about here — reports to an adverse reaction reporting system — can come in for a lot of reasons, and the crucial question is to distinguish between whether the drug did it or whether it was part of ordinary life. Ordinary life has bad things in it. These are complicated judgments, and a newspaper article can stimulate a massive number of reports. You just have to be conscious of those things.

Permettez-moi de vous poser une dernière question. Dans les manchettes d'un des grands journaux canadiens qui se trouvent dans ma ville, le *Toronto Star*, on indiquait récemment que Santé Canada faisait fi de bon nombre des plaintes du public au sujet des effets indésirables des médicaments. Je ne sais pas à quel point tout cela est fiable, mais l'article indiquait que l'on ne tenait pas compte des observations soulevées par des citoyens signalant des effets indésirables. Je pense que l'on a même cité un médecin. Selon cet article, on ne donnait pas suite assez rapidement à ces rapports et des gens risquent ainsi d'être gravement malades ou même de mourir en prenant ces médicaments. Comme je l'ai dit tout à l'heure, je ne sais pas à quel point tout cela est véridique et dans quelle mesure il peut y avoir exagération.

Est-ce que vous avez des délais précis pour le traitement des signalements du public au sujet des effets indésirables d'un médicament? De nos jours, ces renseignements circulent bien plus rapidement par le truchement des médias sociaux. On n'est plus à l'époque où il fallait écrire une lettre pour ce faire. Avez-vous un protocole à suivre pour répondre aux préoccupations soulevées en pareil cas?

Dr Dal Pan : J'ai mentionné dans mes remarques liminaires que nous appliquons désormais le même niveau de gestion pour l'innocuité des médicaments après leur commercialisation que nous le faisons précédemment avant qu'ils ne soient mis sur le marché. Nous avons notamment un système de priorisation pour les questions liées à l'innocuité des médicaments commercialisés. Ainsi, quand nous ciblons un grave problème d'innocuité qui pourrait, par exemple, être léthal ou exiger le retrait de l'approbation ou l'émission d'avertissements ou de restrictions quant à l'utilisation du produit, nous en faisons une priorité, c'est-à-dire que nous essayons d'intervenir dans un délai de six mois, comparativement à dix pour les dossiers habituels. Nous avons également une catégorie pour les dossiers considérés urgents qui sont traités beaucoup plus rapidement.

Nous avons établi cette structure au cours des dernières années. Nous avons un document public qui explique comment nous faisons le suivi de ces questions.

Dr Temple : Je pense que vous nous demandez notamment ce qu'il faudrait faire si l'on recevait une déclaration pour un effet indésirable grave. Est-ce qu'on transmet toujours ces renseignements? Est-ce qu'on les croit tout le temps?

Dr Dal Pan a décrit un processus dans lequel nous essayons de prendre une décision logique au sujet de la déclaration. Des rapports spontanés, et c'est de cela que l'on parle ici — dans le cadre d'un système de déclaration des effets indésirables des médicaments — peuvent survenir pour bon nombre de raisons. Il est donc crucial de déterminer si les effets indésirables sont liés aux médicaments ou à autre chose qui s'est passé dans la vie de cette personne. Chacun peut se heurter à des problèmes qui ne sont pas liés à la prise du médicament. Il s'agit de décisions compliquées. Un article de journal peut déclencher un afflux de déclarations. Il faut être conscient de tout cela.

One of the great things that happened recently is that we now have access to a number of sources of data collected from health plans and other places so that we can, far better than we ever could before, actually see if something that appears to be going on in our spontaneous reports is actually occurring within these systems. We can check better than we have ever been able to do, and we are doing it more and more. This is just coming into play, so we are not there yet. However, it is on the way and will help a lot in dealing with what appear to be worrisome reports.

Senator Eggleton: Thank you, gentlemen, for your answers. Please send along any additional information that can help us in our work.

Senator Seidman: Last week, when industry representatives appeared before this committee, I asked them for their comments on how we can best monitor the effects of drugs used in vulnerable populations after the drugs have been released on the market. As you stated, the FDA has acquired new authorities, one of which is that it can require post-marketing studies or clinical trials during or after approval, and that the FDA holds the authority to — and I quote from your new document — “describe the study or trial to be conducted, including how the study or trial is to be done and the population and the indication.”

What I am hoping for is that you might comment on what this means in terms of post-market surveillance of vulnerable population subgroups such as pregnant women, children and seniors.

Dr. Dal Pan: We are very interested in our post-market safety surveillance about specific populations, be they children, seniors, pregnant women or others. We have certainly had examples where we have identified cardiac risks, for example, in our post-marketing safety surveillance. When we look back at the clinical trials that formed the basis of approval, we find that people with cardiovascular risk factors were not included.

The same might be true with psychiatric adverse reactions; people with underlying psychiatric disease might not be included in those clinical trials. Then we will work with the company to have tests in those populations, if we feel that is necessary.

With regard to children, several laws have been passed in the United States, such as the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act, which mandate certain pediatric safety reviews be done after certain milestones in a

Nous sommes ravis d'avoir désormais accès à plusieurs bases de données de régimes de santé et d'autres sources qui nous permettent de voir si ce que l'on trouve dans ces rapports spontanés est également relevé dans d'autres contextes. On est dorénavant en mesure de pouvoir vérifier tout cela bien mieux qu'auparavant. Et nous le faisons de plus en plus. Ce n'est qu'un début, mais cela nous aidera énormément dans le traitement des signalements qui semblent préoccupants.

Le sénateur Eggleton : Merci, messieurs, de vos réponses. Veuillez nous faire parvenir toute information supplémentaire qui pourrait nous aider dans nos travaux.

Le sénateur Seidman : La semaine dernière, lorsque les représentants de l'industrie ont comparu devant le comité, je leur ai demandé quelle serait la meilleure façon de faire le suivi des effets d'un médicament utilisé par des populations vulnérables après sa commercialisation. Comme vous l'avez mentionné, la FDA est munie de nouveaux pouvoirs. Vous pouvez notamment exiger que l'on mène des études postcommercialisation ou encore que l'on procède à des essais cliniques pendant et après l'approbation. La FDA a le pouvoir — et je cite votre nouveau document — de « décrire l'étude ou l'essai clinique qui devra être effectué, et, notamment, d'expliquer comment l'étude ou l'essai clinique devrait être mené ainsi que de préciser la population et l'indication. »

J'aimerais que vous m'expliquiez ce que cela signifie en ce qui concerne la surveillance postcommercialisation de sous-groupes de populations vulnérables telles que les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées.

Dr Dal Pan : Nous sommes fort intéressés par la surveillance postcommercialisation de l'innocuité des médicaments et de leurs effets sur des populations spécifiques, qu'il s'agisse d'enfants, d'ainés, de femmes enceintes ou d'autres personnes. Il y a eu des cas où nous avons, par exemple, décelé des risques cardiaques lors de l'évaluation des médicaments après leur approbation. Lorsque nous avons ensuite examiné les essais cliniques qui constituaient la base de leur approbation précommercialisation, nous avons vu que l'on n'avait pas inclus de gens présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Cela peut être également le cas des effets indésirables psychiatriques. En effet, on n'a pas nécessairement inclus de personnes souffrant de troubles psychiatriques dans les essais cliniques. Lorsque nous le jugeons nécessaire, nous intervenons ensuite auprès des entreprises visées pour qu'elles fassent des essais auprès de ces populations.

En ce qui concerne les enfants, plusieurs lois ont été adoptées aux États-Unis, telles que la Best Pharmaceuticals for Children Act et la Pediatric Research Equity Act, qui ordonnent que des examens d'innocuité pédiatrique soient effectués chaque fois qu'une étape

product's life. Our staff and Dr. Temple's staff work on these. They are presented to a pediatric advisory committee two to four times a year that meets to look at our analysis of data in children.

When we talk about post-market safety, we are quite interested in what population we might be interested in here.

Dr. Temple: It is basically a requirement of those two laws that, essentially, every drug will be tested in children, unless there is some reason not to or the disease does not occur in children. Those things are done pretty uniformly

The Best Pharmaceuticals for Children Act provided an interesting incentive to make those studies happen. The company gets six months of additional exclusivity. They get an extension to their patent or other exclusivity if they do the trials that were requested of them. Between the virtuous nature of doing the trials and the benefits to the companies, they are getting done.

Senator Seth: My question is for Dr. Dal Pan. Does the FDA transfer into a global agency? If not, are they thinking of engaging with global agencies? If so, what efforts include placing FDA offices in manufacturing countries and harmonizing policies? What efforts are being made to increase the coordination between Health Canada and the USFDA?

Dr. Dal Pan: Drug regulation and drug safety is a global issue. We participate in a variety of global efforts. One of them that is relevant for post-market drug safety is the International Conference on Harmonisation. I believe Health Canada has representatives there as well.

The goal of the harmonization is that regulators around the world receive global data, and they receive the same global data so that they can talk with each other if a certain issue comes up where that kind of contact would be made.

We have regular teleconferences with Health Canada, though not strictly related to the topic here. We have also worked closely with Health Canada on medication and prevention as well.

Neither Dr. Temple nor I work much in the manufacturing arena. We both understand how important this is, but we are probably not the best people to talk to about that.

Dr. Temple: We exchange things with Health Canada often. Actually, a fair number of Canadian investigators carry out major trials and are very active, so we are in reasonably close contact about things and meet on drugs that cause difficult problems, things like that, as Dr. Dal Pan said. We are not quite all one system, but there are a lot more similarities than differences, actually.

importante est franchie au cours de la durée de vie d'un produit. Mon personnel, ainsi que celui de Dr Temple, travaillent à ces examens. Ils sont ensuite présentés deux ou quatre fois par année à un comité consultatif pédiatrique qui se réunit pour examiner nos analyses de ces données concernant les enfants.

Lorsqu'on parle d'innocuité postcommercialisation, il faut savoir que nous sommes fort intéressés à connaître le type de population que cela peut toucher.

Dr Temple : Ces deux lois exigent que chaque médicament soit testé sur des enfants, à moins qu'il y ait une raison de ne pas le faire ou que la maladie ne touche pas les enfants. C'est une procédure assez normalisée.

La Best Pharmaceuticals for Children Act offre une mesure incitative intéressante pour la tenue de telles études. Elle permet à l'entreprise d'obtenir six mois d'exclusivité supplémentaires. La société a droit à une prolongation de son brevet ou d'autres modalités d'exclusivité lorsqu'elle effectue les essais cliniques que nous lui demandons de faire. Comme il est avantageux pour les entreprises et de bon aloi pour tous de le faire, ces essais ont bel et bien lieu.

Le sénateur Seth : Je m'adresse au Dr Dal Pan. Est-ce que la FDA fait partie d'une agence mondiale? Sinon, est-ce qu'on envisage de s'affilier à des agences mondiales? Le cas échéant, quels efforts sont déployés pour installer des bureaux de la FDA dans les pays où l'on fabrique des médicaments afin d'harmoniser les politiques? Qu'a-t-on fait pour améliorer la coordination entre Santé Canada et la USFDA?

Dr Dal Pan : La réglementation et l'innocuité des médicaments sont des enjeux planétaires. Nous participons à plusieurs initiatives mondiales, y compris la Conférence internationale sur l'harmonisation. Je pense que Santé Canada y envoie également des représentants.

On recherche l'harmonisation afin que les agences de réglementation des différents pays aient accès aux mêmes données mondiales de manière à pouvoir communiquer entre elles lorsqu'un problème survient.

Nous tenons des téléconférences périodiques avec Santé Canada, bien que pas nécessairement sur le sujet qui nous occupe aujourd'hui. Nous avons également collaboré étroitement avec Santé Canada en matière de médicaments et de prévention.

Ni le Dr Temple ni moi ne travaillons beaucoup dans le domaine de la fabrication. Nous comprenons tous deux l'importance de ce processus, mais nous ne sommes pas les mieux placés pour en parler.

Dr Temple : Nous échangeons assez souvent des données avec Santé Canada. En fait, il y a un grand nombre de chercheurs canadiens qui sont en train de mener des études cliniques de grande envergure et sont très actifs. Nous sommes en contact étroit avec eux et tenons des réunions au sujet de médicaments qui posent problème, comme l'a dit le Dr Dal Pan. Nous n'avons pas exactement le même système, mais il y a davantage de similarités que de différences.

Senator Seth: The last time we had CMA here, the doctor who appeared as a witness said that without an electronic system, we are not notified about adverse drug reactions and we cannot sufficiently provide knowledge to Health Canada or to patients. We do not have a regulated method here. We do not yet have implementing laws on these things. How do we continue to coordinate between Canada and the U.S.? How do we accomplish that? I do not quite understand.

The Chair: Dr. Dal Pan, I think there are two different questions there, one that I intend to come back to a little later, which is the issue of acquisition of the information from sources where adverse reactions may be potentially identified and how those get reported.

I think the end of the senator's question dealt with if in fact there is not a lot of electronic communication, how do Health Canada and the FDA communicate with regard to issues of mutual interest?

Dr. Dal Pan: There are a few ways. One is we have periodic teleconferences to discuss adverse events of interest with Health Canada and some other regulators. Those are on a periodic basis, probably bimonthly or quarterly. I am not sure of the exact frequency.

The other thing is, a lot of our safety-related issues are publicly on the web, and we can share some of that with those regulators with whom we have confidentiality agreements.

What we have found most useful is when there is a specific issue that we are interested in, then it is actually helpful to discuss that on an ad hoc basis. My own experience is that ad hoc work is actually very productive on a specific issue.

The Chair: Thank you.

Senator Seth: Thank you.

Senator Martin: I am curious about your final statement, which I think is very important with regard to what we are looking at with the overall post-market safety regime, communication to the public being a critical piece to your post-marketing drug safety program. I want to hear more about the several programs you mentioned that are in place and that are effective in your communication strategy.

Dr. Dal Pan: We have put a lot of effort into this in the last five to seven years. One of the things we learned 10 years ago was that people wanted more information, so we have a number of programs, many of which were initiated by the FDA and some of which are in legislation.

Le sénateur Seth : La dernière fois que nous avons entendu l'Association médicale canadienne, le médecin qui a comparu nous a dit que sans un système électronique, il était impossible d'envoyer des avis au sujet de réactions indésirables aux médicaments et de fournir assez d'information à Santé Canada ou aux patients. Nous n'avons pas de méthode de communication réglementée au Canada. Nous n'avons pas encore de loi habilitante. Comment pouvons-nous continuer de travailler en coordination avec les États-Unis dans un tel contexte? Je ne vois pas comment cela peut être possible.

Le président : Docteur Dal Pan, en fait, il y a deux questions. Je compte revenir tout à l'heure à celle touchant la cueillette d'informations au sujet de possibles réactions indésirables et les façons de signaler ces réactions.

Je crois que le sénateur cherche à savoir par ailleurs comment, en l'absence de moyens électroniques adéquats, Santé Canada et la FDA parviennent à communiquer au sujet de questions d'intérêt commun.

Dr Dal Pan : Eh bien, il y a plusieurs moyens. Nous avons par exemple des téléconférences périodiques pour parler d'événements indésirables qui pourraient intéresser Santé Canada ainsi que d'autres instances réglementaires. Ces téléconférences ont lieu peut-être tous les deux mois ou tous les trimestres. Je ne suis pas sûr de leur fréquence.

Les gens peuvent en outre consulter sur notre site Internet différents dossiers touchant l'innocuité. Nous pouvons aussi mettre en commun certains renseignements avec les instances réglementaires avec lesquelles nous avons conclu des ententes de confidentialité.

Enfin, ce qui est particulièrement utile, c'est lorsqu'on se parle ponctuellement au sujet de questions précises. Je peux vous dire d'expérience que ce travail ponctuel est généralement très productif.

Le président : Merci.

Le sénateur Seth : Merci.

Le sénateur Martin : Je voudrais en savoir davantage sur votre dernière déclaration, qui est particulièrement pertinente à notre étude. Comme vous le savez, nous nous intéressons aux mesures de contrôle de l'innocuité après la commercialisation, la communication avec le public étant un aspect essentiel de tout programme de la sorte. Je voudrais en savoir davantage sur les divers programmes que vous avez mentionnés et qui font partie d'une stratégie de communication efficace.

Dr Dal Pan : En effet, nous y avons consacré beaucoup d'efforts depuis cinq ou sept ans. L'une des choses que nous avons apprises voilà 10 ans, c'est que les gens veulent davantage d'information. Nous avons donc mis sur pied plusieurs programmes, dont un certain nombre émanent de la FDA, et d'autres sont entérinés par la loi.

Probably the biggest one initiated by the FDA was a program of drug safety communications. It is a program through which we post on our website information about what we call emerging drug safety issues. These are issues where we have some preliminary information, we think there might be a problem, but we are not 100 per cent sure what the answer is. We put up what we have and we say, "This is what we are thinking of, this is the issue we are addressing, so stay tuned and we will update you when we have more information." This is a very active program. There is a website dedicated to it, and we can send you the link for it.

It has taken a lot of effort. This has gone through a lot of evolution over the years. We started with different communications for the public and for health care professionals. Now we wrap it into one single communication with tiered levels of information. What is unique about this program, what is different about it, is that we are telling people what we are concerned about before we have the final answer.

We have a few other programs.

Dr. Temple: Let me just add something. You need to recognize that this could be considered controversial. Some people would say, "Do not scare people until you really know." However, after a lot of discussion, we concluded that what people want to know is what is on our minds even before we are absolutely sure. It is an important decision, not without some controversy, but we obviously think it was the right thing to do.

Dr. Dal Pan: I agree with Dr. Temple. Our communications staff is really good, and they have walked us through improving this program to meet those goals.

In terms of other things we do, we have a large adverse event reporting system database. Under the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, which I mentioned earlier, we are required to screen that on a biweekly basis and put up all signals or potential signals of adverse reactions that we identify. On a quarterly basis, we post on our website signals of adverse events that we may be working on. Again, these do not necessarily represent our conclusion that the drug is associated with the adverse event, but it lets the public know we are working on it. This is updated every quarter to say what our conclusion might have been.

Another mandate from the 2007 law was for us to look at every newly approved medicine, and 18 months after it was approved or after 10,000 patients have taken it, whichever is later, we are to do a review of the safety of that medicine and post the findings on our website. This is another program we have done, and we communicate those findings as well.

L'initiative la plus importante de la FDA est sans doute notre programme de communication sur l'innocuité des médicaments. Dans le cadre de ce programme, nous affichons sur un site web toute l'information disponible sur les enjeux émergents touchant l'innocuité des médicaments. Il s'agit de questions pour lesquelles nous avons de l'information préliminaire, des questions qui pourraient être problématiques, mais pour lesquelles nous ne sommes pas trop sûrs de la réponse. Nous affichons l'information à notre disposition en indiquant où nous nous situons par rapport aux questions à régler, et nous intégrons les nouveaux renseignements obtenus au fur et à mesure. C'est un programme très dynamique. Il y a un site web qui y est consacré, et je peux vous envoyer le lien.

Ce programme nous a demandé bien des efforts. Il a beaucoup évolué depuis ses débuts. Nous avons commencé par deux programmes de communication distincts, l'un pour le public et l'autre pour les professionnels de la santé. Maintenant, nous n'en avons qu'un seul pour tous, avec différents niveaux de détails selon le destinataire. Ce qui distingue ce programme de tous les autres, c'est que nous donnons de l'information aux gens avant même d'avoir la réponse finale.

Mais nous avons également d'autres programmes.

Dr Temple : Je souhaiterais ajouter une chose. Il faut reconnaître que cette méthode de communication pourrait être jugée controversée. D'aucuns pourraient nous accuser d'effrayer les gens pour rien. À l'issue de longues discussions, nous avons toutefois conclu que les gens veulent avoir de l'information dès que possible, même si elle n'est pas encore définitive. C'était une décision cruciale que nous avons prise, non sans une certaine controverse, mais je pense qu'en fin de compte c'était la bonne décision.

Dr Dal Pan : Je suis d'accord avec le Dr Temple. Nos spécialistes des communications sont excellents; ils nous ont aidés à améliorer ce programme afin d'atteindre les objectifs visés.

Pour ce qui est de nos autres programmes, nous avons par exemple une importante base de données pour le signalement des événements indésirables. En vertu de la loi de la FDA de 2007, dont je vous parlais tout à l'heure, nous sommes obligés d'actualiser la base de données toutes les deux semaines et d'y verser tout signalement de réaction indésirable effective ou potentielle. Par ailleurs, tous les trimestres, nous y affichons les signalements de possibles événements indésirables dont nous assurons le suivi. Je répète qu'il ne s'agit pas nécessairement de nos conclusions sur le médicament en question, mais les gens apprennent tout au moins que l'on s'y intéresse. Cette partie du site web est actualisée tous les trois mois et l'on y affiche nos conclusions.

Autre obligation découlant de la nouvelle loi de 2007, pour chaque médicament nouvellement approuvé, nous devons mener une étude de suivi au bout de 18 mois ou après que 10 000 patients ont pris le médicament, l'échéance la plus tardive s'appliquant, et afficher sur notre site web les résultats de cette évaluation de l'innocuité. C'est un autre programme de communication que nous avons mis en place.

Those are probably the biggest programs. We have put a lot of effort into these programs, especially the drug safety communication initiative.

We are also concerned about patient labelling. This is information given to patients when they pick up a prescription. In the United States now, most information that patients receive when they pick up a prescription in the pharmacy is actually not produced by the company and not regulated by the FDA. Under law, we were required to evaluate that. We determined this was not an effective system, and we are currently working on an improved patient medication information system. That is still in development.

Senator Martin: Thank you for those examples. I am thinking that there is a certain level of readiness you would need from the public to be able to look at information and have it be useful.

You talk about having tiered levels of information as well as having made this decision that may be considered controversial. Was there a period of trial and error where you had certain information but, based on reaction from the public, it was toned down? Do you now have these models that seem to work, and are other jurisdictions interested in perhaps using these same communication strategies? In what way could Canada look at some of these programs, and would they be available? There are a few questions there for you.

Dr. Dal Pan: First about the evolution. I mentioned that this program has evolved. When we first started several years ago, we had, as I said, one sheet for patients and one sheet for health care professionals. There were many different sheets out there and it was a little confusing. The biggest thing we did — and I credit our communications staff with this — was to put it all into one drug safety communication that is appropriate for all readerships.

In terms of toning things down, I think the balance has been more or less the same. We have worked with outside groups to explain to them what these are and what they are not. The web pages where they are posted actually describe the programs and the FDA's intent there. I should say that we also have a drug safety page on our website where all these items can be found, and we are happy to send you all the links.

Dr. Temple: One of the things that sometimes happens when you do this is that you have to say, after another year, "That was not real." However, we have decided it is worth letting people know what is on our minds, even if we have to do that sometimes, and it is better.

Ce sont donc nos principaux programmes. Nous y avons consacré beaucoup d'efforts, surtout pour l'initiative de communication sur l'innocuité des médicaments.

Nous nous intéressons également à l'étiquetage destiné aux patients. C'est l'information que les patients reçoivent lorsqu'on leur remet un médicament sur ordonnance à la pharmacie. Aux États-Unis, actuellement, la plupart des informations reçues par les patients en pharmacie ne sont pas produites par la société pharmaceutique ni réglementées par la FDA. La loi exigeait que nous revoyions ce système, et nous avons conclu qu'il n'était pas efficace. Nous sommes en train de mettre au point un nouveau système amélioré d'information sur les médicaments à l'intention des patients.

Le sénateur Martin : Merci de vos exemples. J'imagine qu'il faut d'abord et avant tout que les gens soient en mesure de comprendre l'information pour pouvoir faire bon usage du médicament.

Vous dites que vous avez des niveaux d'information adaptés aux divers publics, et que vous avez pris une décision controversée. Y a-t-il eu une période d'essais et d'erreurs où vous affichiez certaines informations sur votre site web pour les moduler ensuite en fonction des réactions des gens? Vos modèles fonctionnent-ils bien? D'autres administrations ont-elles adopté ou copié vos stratégies de communication? Le Canada pourrait-il envisager l'adoption de ces programmes, et pourraient-ils être mis à notre disposition? Voilà donc quelques questions pour commencer.

Dr Dal Pan : Je vais d'abord répondre à votre question sur l'évolution de notre système de communication. J'ai mentionné en effet que ce programme avait évolué. Au tout début, voilà plusieurs années, nous avions une page d'information pour les patients et une autre pour les professionnels de la santé. Il y avait de nombreuses pages d'information différentes, et ça portait à confusion. Nous avons eu l'idée géniale — et c'est celle de notre personnel des communications — de mettre toute l'information sur la sécurité des médicaments en un même endroit, mais de la formuler de façon que tous puissent la comprendre.

En ce qui concerne la modulation du message, je pense que l'équilibre a été maintenu. Nous avons travaillé avec des groupes externes pour nous assurer que tous saisissent bien la teneur de nos messages. Les pages web où l'on retrouve ces fiches d'information décrivent les programmes de la FDA et ses objectifs. Nous avons également sur notre site une page sur l'innocuité des médicaments où l'on peut trouver toute cette information, et je serai heureux de vous envoyer les liens.

Dr Temple : L'une des choses qui arrivent parfois lorsqu'on choisit une approche semblable, c'est que l'année suivante, il faut faire marche arrière en admettant que c'était une fausse alarme. Ceci dit, nous avons décidé qu'il valait tout de même le coup d'afficher l'information dès que possible, même s'il faut faire marche arrière plus tard.

I want to mention this 18-month review. We are looking at the adverse events that come in all the time, and reviewing them. You might wonder why we need a special focused review after 18 months. The fact is that having a whole bunch of people in the room, all of them looking at this stuff together, sometimes pulls out a finding that individuals had not noticed before. It is a very healthy exercise. Usually we do not find anything major, but every once in a while we find something that was not described well enough in labelling or that calls for further study or something like that. It is really a very good thing to do, but it is not an obvious thing. That is why I mention it.

Senator Eaton: Thank you, gentlemen. This is very interesting. I will ask you a two-part question.

Do you struggle with the under-reporting of adverse events in the United States? What percentage of adverse events comes from producers, physicians, consumers, pharmacists and health care professionals? Could you give me ballpark figures?

Dr. Dal Pan: Yes, there is under-reporting of adverse events. This is widely described and widely recognized. In the United States, there is basically no requirement for a health care professional or a patient to report an adverse event to the FDA. There is widespread under-reporting.

The degree of that is talked about. You will often hear that 1 to 10 per cent of adverse events are reported. These are data from the 1980s, based on two surveys in states in the Northeastern United States. The actual percentage we get is probably not well known and it probably changes over time.

Senator Eaton: Do you have a definition for an adverse effect? Is there such a thing as a definition for an adverse effect?

Dr. Dal Pan: Yes. These are described in the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guidelines. I do not have them in front of me, but unintended or noxious consequence of a medication, and it goes on to characterize that a little bit more. We do work from the ICH definitions of "adverse event." Our regulations have some definitions as well, as do our guidelines, but they are all the same, basically. There is widespread under-reporting of adverse events.

You asked also about the source of those adverse events. We accept adverse event reports directly from the public as well as from industry. About 95 per cent of our reports come from industry and about 5 per cent come directly from the public. This is a percentage that has been quite stable over time.

Je voulais parler de ce programme de révision de l'innocuité des médicaments après 18 mois. Des signalements d'événements indésirables nous arrivent sans cesse, et nous les révisons au fur et à mesure. Vous vous demandez peut-être pourquoi il nous faut une étude supplémentaire après 18 mois. En fait, c'est très utile, car lorsqu'on rassemble plusieurs personnes dans une salle pour qu'elles étudient la même information en même temps, on repère souvent des choses que l'on n'avait pas vues individuellement. C'est un exercice des plus fructueux. Nous ne trouvons habituellement rien de particulièrement important, mais de temps en temps, on détecte des choses comme un étiquetage déficient ou une question qui doit faire l'objet d'études plus poussées. C'est vraiment un exercice très utile, même si on n'en a pas nécessairement l'impression. C'est pourquoi je voulais vous en parler.

Le sénateur Eaton : Merci, messieurs. Tout cela est fort intéressant. Pour ma part, j'ai une question à deux volets.

Avez-vous un problème de sous-signalement des événements indésirables aux États-Unis? Quelle proportion des signalements vous viennent des fabricants, des médecins, des consommateurs, des pharmaciens et des professionnels de la santé? Grosso modo.

Dr Dal Pan : Oui, nous connaissons également le problème du sous-signalement des événements indésirables. C'est un phénomène qui est bien connu. Aux États-Unis, il n'y a aucune obligation pour un professionnel de la santé ou pour un patient de signaler un événement indésirable à la FDA.

Quant à l'ampleur du phénomène, on estime que seulement de 1 à 10 p. 100 des événements indésirables sont signalés. Ces données remontent aux années 1980, et sont fondées sur deux sondages menés dans le nord-est des États-Unis. Il faut donc croire que l'on ne connaît pas avec exactitude la proportion véritable et que celle-ci varie sans doute au fil des ans.

Le sénateur Eaton : Avez-vous une définition officielle des effets indésirables? Existe-t-il une telle définition?

Dr Dal Pan : Oui. Les effets indésirables sont décrits dans les lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain. Je n'ai pas ces lignes directrices sous la main, mais on y parle des conséquences imprévues et nuisibles des médicaments, en fournissant quelques détails à ce sujet. Nous utilisons donc cette définition. Nos règlements proposent également quelques définitions, tout comme nos lignes directrices, mais elles sont essentiellement les mêmes. Bref, nous savons qu'il y a un problème de sous-signalement des événements indésirables.

Vous avez également posé une question sur la source des signalements des événements indésirables. Nous acceptons ces signalements du grand public et des fabricants. Quarante-vingt-cinq pour cent des signalements nous viennent des fabricants et cinq pour cent du public. Ces pourcentages sont toujours demeurés les mêmes.

All adverse event reports that come from industry had to come from someone else first. They either came from a patient, a physician, a pharmacist or someone else. Our website does contain a lot of that information, and we can obtain that for you. We find that it is a variety of people. It is patients and consumers themselves, physicians, and pharmacists. I would say it is not one group that dominates.

Dr. Temple: It is worth mentioning that it is not under-reporting itself that is troublesome; it is the variable rate of reporting. If you get a report of something and you knew that another drug was reporting at the same rate and that you were getting 10 per cent of all of them, you could compare the two and make some sense out of it. What you do not know is whether one of them is reporting 1 per cent and the other is reporting 10 per cent, and there is no good way to know.

We know some things. We know that drugs that have been around a long time have lower reporting rates. That has been shown. However, it makes it very hard to know whether you have a finding or not, which is one of the reasons these systems that report certain kinds of events within a health care system are being looked at to get you better information. If heart attacks are captured by Kaiser Permanente all the time, then you will know how many heart attacks there are on people who got this or that drug and you can make a sensible comparison. If all you have is that some people sent some in and some did not, it is very hard to know what you have.

Senator Dyck: I will follow up on the questions that Senator Eaton posed. In fact, she asked the questions that I was going to ask.

You mentioned that you do have a definition of adverse drug reactions, but last week we had witnesses here from the Canadian Medical Association who indicated that sometimes it is not clear because there may be a reaction that occurs in a patient that does not seem severe, but it may turn out to be more significant later in time. How do you keep track of those?

Senator Eaton also mentioned that part of the difficulty is getting all the data together, because different health communities have different ways of collecting their data and the different computer network systems may not be compatible with each other. Are you confident that the data you are collecting is collecting all the data that is out there?

Dr. Dal Pan: Let me just make one distinction. You used the term "adverse drug reaction." A previous senator used the term "adverse event." They are slightly different things. An adverse event, according to the definitions we use, is any unintended or noxious consequence related to the medicine, whether or not it is due to the medicine. An adverse drug reaction is an unintended or

Tous les signalements d'événements indésirables nous provenant des entreprises leur sont venus de quelqu'un d'autre : d'un patient, d'un médecin, d'un pharmacien ou d'une autre personne. Notre site web contient beaucoup d'informations à cet égard, et nous pouvons vous la transmettre. Nous constatons qu'il y a des signalements de toutes sortes de personnes. Parfois, ce sont les patients ou les consommateurs; d'autres fois, les médecins ou les pharmaciens. Il n'y a pas réellement de groupe dominant.

Dr Temple : Il vaut la peine de mentionner que ce n'est pas le sous-signalement comme tel qui pose problème, mais plutôt les écarts entre les taux de signalement. Si le taux de signalement était de 10 p. 100 pour tous les médicaments, vous pourriez alors faire des comparaisons. L'ennui, c'est qu'on ignore si le taux de signalement est de 1 p. 100 pour un médicament et de 10 p. 100 pour l'autre, et il n'y a aucun moyen de le savoir.

Nous savons quand même certaines choses. Nous savons que les médicaments commercialisés depuis longtemps affichent des taux de signalement plus faibles. Ceci a été prouvé. Toutefois, il est très difficile de savoir s'il y a un réel problème ou non, et c'est pourquoi nous sommes en train de revoir certains de ces systèmes de signalement d'événements dans le réseau des soins de santé. Si Kaiser Permanente recense systématiquement les crises cardiaques de ses patients, on pourra savoir combien de victimes prenaient tel ou tel médicament, ce qui permettra d'établir des comparaisons. Toutefois, comme certaines personnes nous envoient des signalements et d'autres pas, il est vraiment très difficile de savoir quoi que ce soit.

Le sénateur Dyck : Je souhaite donner suite à la question du sénateur Eaton. En fait, elle a posé les mêmes questions que j'avais en tête.

Vous dites que vous avez une définition normalisée des réactions indésirables, mais la semaine dernière des témoins de l'Association médicale du Canada nous ont indiqué que ces effets ne sont pas toujours faciles à cerner, car certaines réactions qui semblent bénignes au départ peuvent s'aggraver par la suite. Comment peut-on tirer les choses au clair?

Le sénateur Eaton a également mentionné la difficulté de rassembler les données, car différents groupes ont différentes méthodes de collecte de données et différents systèmes d'information qui ne sont pas nécessairement compatibles. Pensez-vous que les données que vous recueillez sont exactes et complètes?

Dr Dal Pan : Il convient de faire une petite distinction. Vous avez parlé des réactions indésirables aux médicaments, tandis qu'un autre sénateur a utilisé le terme « événements indésirables ». Ce n'est pas tout à fait la même chose. D'après nos définitions, un événement indésirable est une conséquence imprévue ou néfaste liée à un médicament, même si elle ne résulte

noxious consequence that is due to the medicine. Part of our job is to separate out, as Dr. Temple said, what is due to the medicine and what is not.

To get into your question as to the confidence in the data and knowing what really happened, spontaneous reports, or these reports that people send in, are only as good as the information they put into them. It is generally a blank narrative text field where they are free to write as much or as little as they want. Someone might give a lot of clinical details; other people might give very few. We have a requirement that when the adverse event is serious and it meets a regulatory definition and is unexpected, meaning it does not occur in the product label, that pharmaceutical companies, upon receipt of such a report, have to perform follow-up to get as much information as they can. On occasion, FDA staff will also do follow-up on reports, but we are not staffed to do follow-up on all the reports we get. When there are serious safety issues identified and we are interested in a set number of reports, we will try to get as much follow-up as we can.

I need to emphasize that there is no requirement to submit the report to FDA or to the company. There is no requirement to provide the follow-up. The quality of the reports is actually quite variable.

When we look into electronic databases, most of the data there are based on coded bio-informatic terms, and the utility of those findings from the database are only as good as the correlation between the coded term, which is used for billing in the United States, not strictly for the delivery of medical care. If the issue is really important, we will actually do a validation study comparing the billing codes to the actual medical chart. That is something that is done only rarely because it is time-consuming and expensive.

Senator Dyck: With regard to the under-reporting of adverse drug reactions, is there anything you have done that maybe has optimized adverse drug reaction reporting or suggestions on ways that the reporting from the public could be improved?

Dr. Dal Pan: My own view is that what is really important is the quality of the reports, not so much the number. What we really want is good-quality reports, and good-quality reports do not have to be very long. Some of our staff have attended medical meetings, worked with professional societies, given talks and things to try to improve that, but there has been no system-wide effort to do that. We try to raise awareness, though.

Dr. Temple: Every package insert, every drug label, now has a phone number you can call in the highlight section, telling you where to phone in your adverse reaction reports. We are trying to make people more conscious.

For what it is worth, I go back a long way here. Our spontaneous report system used to get about 20,000 reports a year. In the most recent years we are up to 600,000.

pas nécessairement de son administration. Une réaction indésirable est une conséquence nuisible ou imprévue qui est directement imputable au médicament. Comme le Dr Temple l'a bien dit, notre travail consiste notamment à faire la distinction entre ce qui est imputable à un médicament et ce qui ne l'est pas.

Pour répondre à votre question sur l'exactitude des données, les rapports spontanés, soit les signalements que les gens nous envoient, n'ont de valeur que pour l'information qu'ils contiennent. Il s'agit en fait d'une boîte texte vide qu'il faut remplir. Certains y mettent beaucoup de détails cliniques, d'autres très peu. La loi exige que lorsqu'un événement indésirable est grave, qu'il répond à la définition établie par règlement, et qu'il est imprévu, c'est-à-dire qu'il n'est pas décrit sur l'étiquette, la société pharmaceutique qui reçoit le signalement doit faire un suivi afin d'obtenir un maximum d'informations. À l'occasion, la FDA effectue ses propres suivis, mais nous n'avons pas le personnel pour faire un suivi de tous les rapports. Lorsqu'un grave problème d'innocuité est signalé, nous essayons d'approfondir le suivi afin d'obtenir des chiffres concrets.

Je tiens à souligner que personne n'est tenu de soumettre un rapport à la FDA ou à l'entreprise de fabrication. Il n'y a aucune exigence non plus d'assurer un suivi. Ainsi, la qualité des rapports varie énormément.

La plupart des informations contenues dans les bases de données électroniques sont cryptées à l'aide de codes bio-informatiques, et l'utilité de la base de données est fonction de la corrélation pouvant être établie avec le terme codé qui sert à des fins de facturation aux États-Unis, et pas uniquement pour la prestation de soins médicaux. Si le problème est particulièrement grave, nous menons une étude de validation où l'on compare les codes de facturation aux dossiers médicaux. Mais ce n'est fait que très rarement parce que c'est un exercice long et coûteux.

Le sénateur Dyck : En ce qui concerne la sous-déclaration des réactions indésirables, avez-vous fait quoi que ce soit pour optimiser le signalement des réactions ou avez-vous des suggestions d'amélioration à cet égard?

Dr Dal Pan : Personnellement, j'estime que le problème n'est pas tant la quantité des rapports que leur qualité. Il nous faut avant tout des rapports de qualité, et ces rapports ne doivent pas nécessairement être très longs. Certains de nos employés assistent à des réunions de médecins, collaborent avec des ordres professionnels et prennent différentes mesures pour tenter d'améliorer la qualité des rapports, mais nous n'avons pas mené de campagne systématique en ce sens. Nous misons plutôt sur la sensibilisation.

Dr Temple : On trouve désormais en évidence sur chaque étiquette et chaque feuillet d'information intégré à l'emballage du médicament un numéro de téléphone pour signaler les réactions indésirables. Nous essayons de sensibiliser les gens.

Revenons un peu en arrière. Notre système de déclaration spontanée recevait quelque 20 000 rapports par année au début. Dernièrement, ce chiffre tourne autour des 600 000.

Dr. Dal Pan: It was about 900,000 last year.

Dr. Temple: Whether it is us or something else, something has made people much more interested in telling us about these things.

The Chair: Gentlemen, I want to pursue this last area a little further. Clearly, if one is to be able to evaluate the adverse events around particular products, one has to get a report of some sort to some centre that recognizes it and is in a position to collect and then perhaps carry out some action as a result of them. However, if the reports do not come in, you can have all kinds of adverse events, but we do not know about it in a way in which a regulator can perhaps help protect the public. You have made comments in that area in general.

With regard to reporting, I would like to ask you some specific follow-up questions to further clarify your answers to my colleagues' earlier questions.

You indicated that you have the ability to track the number of prescriptions. You indicated, if I recall correctly, that after 10,000 prescriptions or 18 months you do an automatic review of a given pharmaceutical. In order to get 10,000 prescriptions, you have to have some way of knowing how many prescriptions are out there. Is that reported by the various drug plans that are in existence or is there some other mechanism? Is it collection through pharmacies? How do you ensure that you collect the number of prescriptions for a particular product?

Dr. Dal Pan: We actually purchase data — we call it drug utilization data — that tells us how many prescriptions were dispensed in a given time period for a given product. That is commercially available and we purchase it.

The Chair: Who collects it so that you can buy it from them? What is the process by which the prescriptions are collected?

Dr. Dal Pan: For outpatients, it is generally linked to billing systems. We have a complex health insurance system here in the United States whereby when you go to a pharmacy, they have to send something to the billing organization. It is basically billing that drives these systems. We can get you more information on how that works. The system of collecting this information is not an FDA system. For outpatient prescriptions, it is mainly linked to billing records collected by third parties that work with the pharmacies and the chains to amass this data.

The Chair: Would IMS Health be involved in that?

Dr. Dal Pan: That is one of them, yes.

The Chair: Thank you very much. That is very helpful.

You have made very important points here that it is the quality of the report that is essential to the regulator or, indeed, the producer, to be able to evaluate what is happening with the actual product in the market. We have seen a number of reports in the literature that the reporting level of adverse events may be as low

Dr Dal Pan : C'était 900 000 l'année dernière.

Dr Temple : Je ne sais pas si c'est grâce à nos efforts ou à cause d'autres facteurs, mais pour une raison ou une autre, les gens semblent bien plus enclins à nous faire part de leurs réactions.

Le président : Messieurs, je souhaite approfondir cette dernière question. Il me semble que pour pouvoir évaluer les événements indésirables imputables à un produit en particulier, il faut que des rapports à cet effet soient envoyés à un centre qui pourra les valider pour ensuite recueillir davantage d'information afin d'éventuellement prendre les mesures qui s'imposent. Toutefois, si l'on ne reçoit pas de rapport, on peut avoir toutes sortes d'événements indésirables sans le savoir. Et l'instance réglementaire ne peut pas alors protéger la population. Vous en avez d'ailleurs déjà parlé.

En ce qui concerne le signalement, j'aurais quelques questions à vous poser afin de clarifier certaines réponses que vous avez données à mes collègues.

Vous indiquez que vous pouvez contrôler le nombre d'ordonnances. Vous avez dit, si je me souviens bien, qu'après 10 000 ordonnances ou 18 mois, vous faites une étude du produit pharmaceutique. Pour en arriver au total de 10 000, vous devez savoir combien d'ordonnances ont été délivrées. Obtenez-vous ces chiffres des divers régimes d'assurance-médicaments ou existe-t-il un autre mécanisme de suivi? Est-ce que ce sont les pharmacies qui vous communiquent l'information? Comment faites-vous pour connaître le nombre d'ordonnances pour un produit particulier?

Dr Dal Pan : En fait, nous achetons les données — nous appelons cela les données d'utilisation d'un médicament — qui indiquent combien d'ordonnances ont été faites pour un produit pendant un certain temps. Ces données sont disponibles sur le marché.

Le président : Qui recueille ces données et de qui les achetez-vous? Comment obtient-on ces informations?

Dr Dal Pan : Pour les patients ambulatoires, l'information provient habituellement des systèmes de facturation. Nous avons un régime d'assurance-santé assez complexe aux États-Unis. C'est la pharmacie qui envoie la documentation requise à l'organisation chargée de la facturation. C'est à partir de la facturation que les autres systèmes entrent en jeu. Nous pourrions d'ailleurs vous fournir de plus amples détails à ce sujet. Ce n'est pas un système du FDA qui recueille l'information. Pour les ordonnances des patients ambulatoires, on tire les renseignements des dossiers de facturation compilés par des tierces parties qui obtiennent ces informations des pharmacies et des grandes chaînes.

Le président : Est-ce que IMS Health participe à ce système?

Dr Dal Pan : Oui, entre autres.

Le président : Merci beaucoup. C'est très utile.

Vous avez dit une chose très importante en soulignant que c'est la qualité des rapports qui importe pour que l'instance réglementaire, ou même le fabricant, puisse vraiment savoir ce qui se passe avec un produit sur le marché. Selon plusieurs articles dont nous avons pu prendre connaissance, le niveau de

as 5 per cent of the total. I do not want to get into a question of the validity of that data, but all reports indicate that a low percentage of the actual number of adverse events get reported.

Before I ask the question, you also indicated that you do not have the staff to carry out a full review of each event as it is reported to you or you become aware of it. The question I have for you is the following: With regard to pharmaceuticals in the marketplace, is there not a point at which it is important to make it easy for the patient, nurse, doctor or pharmacist to send a signal that there are signs of adverse events occurring, such that those can be collected and someone will have the ability to follow up in such a way that there is a faster awareness of potential problems with a given product?

Dr. Dal Pan: Let me back up a bit. With our adverse event reporting system, the reports we receive are quite important to us. They account for probably about half of the drug safety communications and safety-related label changes. This is not the only source of drug safety information. There are some adverse events for which the reports themselves are not going to be very valuable, even if they are quite complete, in determining if an adverse reaction is really related to a drug or if it is related to something else. You need other kinds of data for that.

An example would be the occurrence of a heart attack in patients on diabetes drugs. Diabetics are at risk for heart attack, so one report will not be sufficient for inferential value, nor would a collection of them. You need more population-based data with proper numerators, denominators and comparators.

Let me get to your question about making reporting simple and easy. We would love a system that would make it simple and easy for physicians, nurses, pharmacists and people at the point of care who have the best knowledge of the patient's condition and the possible role that the drug could have had in the development of an adverse event.

Currently, we rely on them writing a narrative. We recognize that takes time and that these clinicians are quite busy. People have talked about using the electronic medical records system to signal adverse events related to medicines and that could automatically generate a report.

A study was done by a group in Boston that used an electronic medical records system to send reports of suspected adverse drug reactions to the FDA. That is published. We could send it to you. We also did an analysis of that and published it. We learned a lot about something we already knew about, not about new things.

déclaration d'événements indésirables pourrait être aussi bas que 5 p. 100. On pourrait toujours débattre de la validité de ces données, mais tout semble indiquer que la proportion d'événements déclarés est vraiment infime.

Vous avez également dit que vous n'avez pas le personnel nécessaire pour mener une étude complète de chaque événement qui est signalé. Ma question est donc la suivante : en ce qui concerne les produits pharmaceutiques sur le marché, ne pourrait-on pas dire qu'il importe de faire en sorte qu'il soit facile pour n'importe quel patient, infirmière, médecin ou pharmacien d'envoyer un rapport d'événements indésirables, de façon à favoriser le signalement? Ainsi, la personne qui recueille cette information de votre côté pourra assurer le suivi et signaler tout problème potentiel beaucoup plus rapidement.

Dr Dal Pan : Faisons marche arrière un peu. Notre système de déclaration des événements indésirables nous fournit des rapports très importants. En fait, ces rapports sont à l'origine d'environ la moitié des communications et des changements aux étiquetages que nous faisons. Il ne s'agit pas de la seule source d'information sur l'innocuité des médicaments. Il y a des événements indésirables pour lesquels les rapports ne sont pas très utiles, même lorsqu'ils sont très complets, car ils ne nous permettent pas de déterminer si l'effet indésirable est attribuable au médicament ou à d'autres facteurs. Il nous faut alors d'autres sortes de données pour tirer les choses au clair.

On pourrait penser par exemple à la prévalence des crises cardiaques chez des patients qui prennent un médicament contre le diabète. Comme les diabétiques sont un groupe à risque pour les crises cardiaques, nous ne pourrions accorder suffisamment de valeur de déduction à un seul rapport, pas plus du reste qu'à plusieurs. Il nous faut plus de données représentatives de la population dans son ensemble avec les numérateurs, dénominateurs et comparateurs adéquats.

Permettez-moi de répondre à votre question sur la transmission des signalements. Nous serions ravis de pouvoir compter sur une méthode simple et facile pour les signalements par les médecins, les infirmières, les pharmaciens et les professionnels qui connaissent le mieux l'état de santé d'un patient et le rôle qu'un médicament pourrait avoir dans l'apparition d'un événement indésirable.

Actuellement, nous leur demandons de rédiger une description sommaire. Nous sommes conscients que cela prend un certain temps et que ces cliniciens sont déjà très occupés. Il a été question de signaler les événements indésirables causés par des médicaments au moyen du système de dossiers médicaux électroniques qui générerait automatiquement un rapport.

Un groupe de Boston a mené une étude sur l'utilisation du système de dossiers médicaux électroniques pour transmettre à la FDA des rapports sur les cas présumés de réactions indésirables à un médicament. Cette étude a été publiée. Je peux vous l'envoyer. Nous avons aussi fait une analyse de cette possibilité et nous en

We also found that some of the electronic data was not the most up-to-date. It is important that you have the best possible data, and if it could be automated in some way, that would be great.

The Chair: The point you are making around the quality of the report and the complexity of these issues is exceedingly important and we are not trying in any way to trivialize that. On the other hand, unless reports start coming in some way, one does not drill down to the kind of evidence that is needed to make the conclusions that you are talking about. We are trying to find ways that might encourage reporting that would be helpful in that area.

To refer to one specific study that occurred here in Canada in a pediatric area, there was an attempt over about an eight-year period to encourage health professionals and patients to be aware of reporting and the importance of reporting. A deliberate effort was made to encourage people to be aware of this. It appeared to have some positive effect in that particular focus area.

You alluded to certain situations in the U.S. in some of your testimony. Are you aware of any specific efforts that have been deliberately undertaken to inform health care professionals and patients of the importance of reporting and making them aware that this is something to do? You mentioned some specific examples, but I would like you to focus your answer specifically on that issue.

Dr. Dal Pan: There have been small-scale efforts to encourage reporting. I think there was something published several years ago. We can try to get that for you. I am not aware of any national-level effort directed at reporting adverse events.

Dr. Temple: Nor am I. You see attempts to get reports on reactions to a particular drug, generally stimulated by attorneys, but of course that gives you an unbalanced picture of what all the drugs do. You are asking about whether we could get more birth defect reporting or something. I am not aware of anything like that. I would say our general view is that having more birth defect registries is the way to do that because then you get all of them.

Dr. Dal Pan: Dr. Temple referred to stimulated reporting. When there is widespread attention to a drug safety issue in all the major national newspapers and news shows, the numbers go up and come right back down. However, that is an after-the-fact type of event. We have already made a conclusion at that point generally, and the reports are just stimulated. I share your interest in getting better reports earlier, especially for some of the rare reactions.

avons publié les résultats. À cette occasion, nous avons confirmé bien des faits que nous connaissons déjà et nous n'avons pas découvert grand-chose. Nous avons constaté également que certaines des données électroniques n'étaient pas à jour. Il est important de disposer des données les plus récentes et si on pouvait automatiser tout cela, ce serait formidable.

Le président : Ce que vous dites à propos de la qualité des rapports et de la complexité des enjeux est capital et nous n'essayons pas de sous-estimer cela. Par ailleurs, en l'absence de rapports sous une forme ou une autre, il devient impossible de rassembler les éléments nécessaires pour tirer les conclusions dont vous nous parlez. Nous essayons donc de trouver des moyens de favoriser la transmission de données utiles.

Dans le cadre d'une étude menée sur une période de huit ans au Canada dans le domaine de la pédiatrie, on a cherché à sensibiliser les professionnels de la santé et les proches des patients à l'importance des rapports. Dans ce secteur particulier, cet effort concerté semble avoir produit des résultats positifs.

Dans votre témoignage, vous avez fait allusion à certaines situations qui existent aux États-Unis. Savez-vous si des efforts particuliers ont été déployés pour conscientiser les professionnels de la santé et les patients à l'importance des signalements? Vous avez donné certains exemples, mais je voudrais que votre réponse soit plus explicite.

Dr Dal Pan : Effectivement, il y a eu des efforts ici et là pour encourager les signalements. Je crois d'ailleurs qu'un document a été publié à ce sujet il y a plusieurs années. Nous allons essayer de vous l'envoyer. À ce que je sache, il n'y a pas eu d'efforts à l'échelle nationale pour inciter les gens à signaler les événements indésirables.

Dr Temple : Je n'en vois pas non plus. On essaie d'obtenir des rapports sur les réactions à un médicament donné, très souvent à l'initiative d'avocats, mais bien entendu, cela peut déformer l'idée que l'on se fait de l'ensemble des médicaments. Si vous voulez savoir par exemple s'il ne serait pas possible d'obtenir davantage de rapports sur les anomalies congénitales, je ne vois pas trop comment on pourrait y arriver actuellement. Selon nous, il faudrait pouvoir compter sur un registre des anomalies congénitales, car nous pourrions ainsi recenser tous les cas.

Dr Dal Pan : Le Dr Temple a parlé des cas où le signalement est encouragé par un facteur externe. Quand l'attention des médias nationaux, journaux comme bulletins d'information, se tourne vers l'innocuité d'un médicament, les rapports se multiplient, mais cela ne dure pas. Toutefois, ces signalements arrivent après les faits. Au moment où les rapports se multiplient ainsi, nous avons généralement déjà tiré une conclusion. Je souhaiterais tout comme vous obtenir de meilleurs rapports plus tôt, surtout pour certaines réactions plus rares.

The Chair: Your points are extremely well made and we certainly understand that. The effort I was referring to was one that was not stated in the national newspapers but was one of those things where the pediatric society worked with the health professionals and they felt it had a positive effect in that area.

I want to shift for a moment to one group within the total health care system: the pharmacists. In another study by this committee, we were informed that the pharmacists often have a lot of information with regard to the use and impact of particular drugs. As a simple example, in a flu season, the pharmacists are often the first ones to know that flu is active in a given area because the number of prescriptions goes up fairly dramatically in this area. They are quick to recognize that something is going on. The Canadian Pharmacists Association also indicated that they have a fairly sophisticated IT system, data collection system, and might be more useful in general. Do you have any comments with regard to the role of pharmacists specifically in this area of reporting adverse events?

Dr. Dal Pan: Pharmacists do report adverse events and have historically been responsible for a reasonable percentage of the adverse event reports we receive. Yes, pharmacists have a role. We will send you the breakdown of pharmacists, physicians, et cetera. Pharmacists are certainly knowledgeable about the effects of medicine, the potential for drug interactions, safe use conditions of the medicine, and are in a position to counsel patients on that. Yes, pharmacists do report adverse events to the FDA.

The Chair: My final question in this area is related to an answer that you gave earlier with regard to the collection of information as it relates to groups that are often under-represented in the initial clinical trial stage. Pregnant women, children and the elderly were specifically mentioned. Could you elaborate a little bit on your answer? I thought your answer was extremely important to us with regard to how you have been able to gather data for these groups post-market approval, and that this represents extremely important data with regard to further prescribing to previously under-represented groups.

Dr. Dal Pan: Let me talk first about an initiative we have undertaken to understand prescribing practices to pregnant women and a resource we have been developing to understand the effects of a medication used in pregnancy. We have access to certain contracted data where we can contract with outside experts, generally university experts or health plan experts, who have access to data and who have the expertise to work with us on those data. We developed a system whereby we can identify drug usage in pregnancy and we have been able to characterize, for certain common medicines, the frequency of drug use in

Le président : Vous avez très bien expliqué la situation et nous vous avons certainement compris. Les efforts déployés ici ne découlaient pas d'une couverture dans les quotidiens nationaux. C'était le résultat d'un travail commun de l'association des pédiatres et des professionnels de la santé et on a constaté une issue positive dans ce domaine.

Je voudrais parler d'un groupe au sein du système de soins de santé : les pharmaciens. Dans le cadre d'une autre étude menée par notre comité, nous avons appris que les pharmaciens disposent souvent de beaucoup de renseignements sur l'utilisation et les effets des différents médicaments. Voici un exemple simple : pendant la saison de la grippe, les pharmaciens sont souvent les premiers à savoir qu'un virus est actif dans leur région étant donné la montée en flèche du nombre d'ordonnances. Très vite, ils constatent qu'il se passe quelque chose. Les gens de l'Association canadienne des pharmaciens nous ont indiqué qu'ils peuvent compter pour la cueillette des données sur un système informatique assez perfectionné qui pourrait être également utile pour l'ensemble des intervenants. Avez-vous des remarques à faire sur le rôle éventuel des pharmaciens quant au signalement des événements indésirables?

Dr Dal Pan : Effectivement, les pharmaciens signalent des événements indésirables et ont toujours été à l'origine d'une bonne proportion des rapports que nous recevons. Ils ont donc bel et bien un rôle à jouer. Nous allons vous envoyer la ventilation des rapports selon leur provenance : pharmaciens, médecins, et cetera. Il va de soi que les pharmaciens connaissent les effets des médicaments, l'interaction potentielle entre eux et les conditions d'utilisation sécuritaire d'un médicament, et qu'ils sont à même de conseiller les patients à cet égard. Oui, les pharmaciens fournissent à la FDA des rapports sur les événements indésirables.

Le président : J'ai une dernière question qui porte sur une réponse que vous avez donnée tout à l'heure à propos de la cueillette de renseignements auprès de groupes qui sont souvent sous-représentés lors des premiers essais cliniques, à savoir les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées. Pourriez-vous nous en dire davantage? J'ai trouvé extrêmement intéressant que vous puissiez nous expliquer comment vous avez pu recueillir des données concernant ces groupes aux fins de l'approbation après la commercialisation, car il est primordial de pouvoir continuer à prescrire des médicaments à ces groupes sous-représentés au départ.

Dr Dal Pan : Je vais vous parler d'une initiative que nous avons menée pour essayer de mieux cerner le mode de prescription des médicaments aux femmes enceintes, et d'un mécanisme que nous avons mis en place pour faciliter la compréhension des effets d'un médicament pendant la grossesse. Nous faisons appel à des experts externes, en général des universitaires ou des spécialistes des régimes de soins de santé, qui ont accès aux données pertinentes et possèdent l'expertise nécessaire pour les analyser avec nous. Nous avons créé un système nous permettant de suivre l'administration de médicaments pendant la grossesse et de déterminer la fréquence

pregnancy. What is unique about this is we are able to link it to the baby's outcome after the pregnancy. We are undertaking some studies to look at the effects of medication in pregnancy.

As Dr. Temple mentioned, when we are concerned about a certain risk of a medicine in pregnancy, we can ask the company to set up a registry, so they can follow women taking the medicine who are pregnant and look at the outcome of the baby, or there are some established registries that companies can work with to get some of this information.

Those are the efforts we have for pregnancy-related medication exposure.

We spoke earlier about the initiatives we have for pediatrics, these systematic reviews of medicines used in children that occur under two different laws we have.

We are also interested in adverse effects of medicine in the elderly. The elderly take quite a lot of medicine. They are much more likely to be on multiple medications than younger people. We have government-sponsored health insurance in this country for people over 65 called the Medicare program, run by one of our sister agencies in the Department of Health and Human Services, and we have a relationship so that we can use their data that links medical diagnoses to prescriptions and study drug effects in persons over 65. If we have specific questions, we can query their database on that. That is probably the best resource we have for the over-65 age group.

The Chair: Dr. Temple, you referred to something in one of your answers that is obviously extremely important in terms of selective evaluating of adverse events. In order to make any comparison of the impact of the various medications, it is essential to know that you are getting roughly the same rate of reporting for each of the medications. Based on the other testimony today, it is obviously not possible to make absolute assurance that that will occur. As we get closer and closer to personalized medicine that relates to various subgroups of the population, for example, medications that relate to heart disease — we know there are many subpopulations within that particular group, and it is often important to be able to distinguish the impact of a drug on the subgroups — it would be wonderful if we could find a way to achieve the solution to the problem you identified so that the information being collected through post-market awareness of adverse events might very well be helpful to longer-term prescribing for genetic subgroups within a large population.

Do you have any general comment to make beyond your earlier response?

d'utilisation de certains produits courants. Ce système est d'autant plus intéressant qu'il nous permet de faire le lien avec l'état de santé du bébé après la naissance. Nous entreprenons certaines études sur les effets de la médication pendant la grossesse.

Comme l'a dit le Dr Temple, quand nous soupçonnons un certain risque lié à un médicament pendant la grossesse, nous pouvons demander à la société pharmaceutique d'établir un registre lui permettant de suivre les femmes enceintes qui prennent ce médicament et de constater ses effets sur l'enfant. Les entreprises peuvent aussi utiliser des registres déjà établis pour compiler ces renseignements.

Voilà les efforts que nous faisons en ce qui concerne la médication pendant la grossesse.

Nous vous avons parlé tout à l'heure des initiatives que nous avons en pédiatrie, des examens que nous effectuons systématiquement concernant les médicaments administrés à des enfants. Tout cela découle de deux lois que nous avons adoptées.

Nous nous intéressons également aux effets indésirables de médicaments administrés à des personnes âgées. Ces dernières prennent une grande quantité de médicaments. Contrairement aux plus jeunes, elles risquent davantage de devoir prendre plusieurs médicaments à la fois. Nous avons ici une assurance-santé gouvernementale pour les gens de plus de 65 ans, le programme Medicare. C'est une autre agence, le Department of Health and Human Services, qui s'en occupe. Nous pouvons utiliser les données de cet organisme qui établit des liens entre les diagnostics et les médicaments prescrits, si bien que nous pouvons étudier leurs effets chez les personnes de plus de 65 ans. Si nous voulons des réponses à des questions précises, nous pouvons consulter leur banque de données. C'est probablement notre meilleure ressource pour les 65 ans et plus.

Le président : Docteur Temple, dans une de vos réponses précédentes, vous avez fait allusion à une évaluation sélective des événements indésirables et c'est évidemment extrêmement important. Pour pouvoir comparer l'impact de divers médicaments, il est essentiel de savoir que l'on obtient à peu près le même taux de signalement pour chacun. Étant donné ce que nous avons entendu par ailleurs aujourd'hui, il est manifestement impossible de garantir que ce sera le cas. De plus en plus, nous nous orientons vers une médecine adaptée aux besoins de différents segments de la population, par exemple, les personnes souffrant de maladies cardiaques. Nous savons qu'il y a plusieurs sous-groupes dans chaque segment, et il est souvent important de pouvoir distinguer les effets d'un médicament sur ces différents sous-groupes. Il serait formidable de pouvoir trouver une façon de résoudre le problème que vous avez cerné en faisant en sorte que les renseignements recueillis sur les événements indésirables après leur approbation puissent être utiles à long terme pour la prescription de médicaments à des sous-groupes génétiques au sein de la population en général.

Avez-vous quelque chose à ajouter à votre réponse précédente?

Dr. Temple: I spend a lot of my time travelling around to places telling them to keep their hopes under control about the possibility of doing this in post-marketing surveillance systems. It is important to remember that differences between drugs within a class, or at least across a class, or even across two classes, are likely to be modest most of the time and that, unfortunately, the way you are going to discover important differences is through properly done randomized trials. Having said that, every once in a while something turns up that suggests a large difference and these systems might be helpful on that.

I will give you an example, but I cannot give you the results yet because they are not available.

When a new anticoagulant called dabigatran was approved, we got a large number of reports of bleeding, far more than we got for its predecessor drug, warfarin or Coumadin. As Dr. Dal Pan described before, we put out a drug safety communication to let people know we were careful to say we were not sure this was a true bill. We did not know. The reason we did not know is a large, 15,000-patient controlled trial had showed no difference in bleeding. However, you cannot ignore these results. They might mean something we were not smart enough to figure out in the controlled trial. We are using some of these epidemiologic systems to look at bleeding rates within these systems on the two drugs, and, not too long from now, we will have an answer on that question, but I cannot tell you anything about it yet.

That tells you that if there seems to be a very large difference in the spontaneous reporting system, these systems might be able to verify it or tell you it does not really look that way. For big differences, these systems will be very good. We are planning to use them just that way, to take these signals of something that really looks bad and see if we can see it in a more controlled setting. That is not going to tell us which antidepressant is better, however.

The Chair: I am not surprised by your answer, but I wanted to hear it from you who have so much expertise and experience in this area.

On behalf of my colleagues, I want to express our deep appreciation for your appearance before us today, and most emphatically for the breadth of knowledge you have been able to bring to the questions that have been asked, and the experience, of course, that your country, with a much larger population, has with regard to many of these important issues.

As you have also indicated, this is a very important area, but the systems in which we can identify, collect and then properly evaluate adverse events is still very much in its infancy in terms of getting a high percentage of reports of adverse events.

Dr Temple : Je me déplace très souvent pour expliquer qu'il ne faut pas être trop optimiste quant à la possibilité d'arriver à un tel résultat grâce au système de surveillance après la mise en marché de produits pharmaceutiques. Il est important de se rappeler que la différence entre les médicaments appartenant à une même catégorie, ou même à deux catégories distinctes, sera sans doute mince dans la plupart des cas et que, malheureusement, seuls des essais sur échantillons aléatoires effectués suivant les normes pourront mettre au jour des différences importantes. Cela dit, on découvre de temps à autre un élément qui laisse entrevoir une différence marquée, et c'est là que ces systèmes sont utiles.

Je vais vous donner un exemple. Je ne peux toutefois pas vous indiquer les résultats, car nous ne les avons pas encore.

Quand un nouvel anticoagulant, le dabigatran, a été homologué, on nous a signalé de nombreux cas de saignements, beaucoup plus qu'avec son prédécesseur, la warfarine ou Coumadin. Comme l'a dit le Dr Dal Pan tout à l'heure, nous émettons alors un bulletin sur l'innocuité du médicament pour que les gens sachent ce qui en est. Dans ce cas, nous avons pris soin de dire que nous n'étions pas sûrs de la pertinence de la mise en garde. Nous ne le savions pas. En effet, un essai clinique comparatif sur 15 000 patients n'avait révélé aucune différence pour ce qui est des saignements. Cependant, nous devons tenir compte de ces rapports. Il se peut qu'ils révèlent quelque chose que nous n'avons pas capté lors de l'essai clinique comparatif. Nous utilisons certains de ces systèmes épidémiologiques pour vérifier la fréquence des saignements avec l'administration des deux médicaments, et nous aurons sous peu la réponse à notre question, mais je ne peux pas vous dire quoi que ce soit pour l'instant.

Tout ça pour vous dire que lorsque le système de déclaration spontanée met au jour une différence appréciable, ces systèmes peuvent permettre de confirmer que c'est effectivement le cas ou de rassurer tout le monde. Pour les écarts marqués, ces systèmes seront très efficaces. C'est l'utilisation que nous comptons en faire. Nous voulons isoler les cas où les indications sont vraiment préoccupantes et voir si nous pouvons constater la même chose en situation contrôlée. Cela ne nous dit pas toutefois quel antidépresseur est le meilleur.

Le président : Votre réponse ne m'étonne aucunement, mais je voulais l'entendre de quelqu'un qui a beaucoup d'expérience dans ce domaine.

Au nom de mes collègues, je tiens à vous exprimer nos remerciements pour votre comparution aujourd'hui. Nous vous sommes particulièrement reconnaissants de nous avoir donné accès à toutes les connaissances et toute l'expérience acquises dans votre pays bien plus peuplé que le nôtre pour répondre à ces importantes questions.

Comme vous l'avez dit, c'est un secteur d'intervention primordial, mais les systèmes qui nous permettent de cerner, recueillir et bien évaluer les événements indésirables n'en sont qu'à leurs balbutiements et ne peuvent pas encore compter sur un pourcentage suffisant de signalements.

Colleagues, I want to thank you for your questions.
(The committee adjourned.)

OTTAWA, Thursday, November 1, 2012

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology, to which was referred Bill S-204, An Act to establish a national strategy for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), met this day at 10:29 a.m. to give consideration to the bill.

Senator Kelvin Kenneth Ogilvie (*Chair*) in the chair.

[*Translation*]

Welcome to the Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology.

[*English*]

My name is Kelvin Ogilvie, a senator from Nova Scotia and chair of the committee. I will ask my colleagues to identify themselves, starting on my right.

Senator Seidman: Judith Seidman from Montreal, Quebec.

Senator Martin: Yonah Martin from British Columbia.

Senator Seth: Asha Seth, Toronto, Ontario.

Senator Unger: Betty Unger, Edmonton, Alberta.

Senator Enverga: Tobias Enverga from Ontario.

Senator Cordy: Jane Cordy from Nova Scotia.

Senator Merchant: Pana Merchant from Saskatchewan.

Senator Eggleton: Art Eggleton, a senator from Toronto and deputy chair of this committee.

The Chair: Thank you very much, honourable senators, and thanks so much to our distinguished witnesses today for being with us, two thirds at the moment, and we hope to be complete shortly.

Dr. Laupacis, I will turn to you first.

Dr. Andreas Laupacis, Executive Director, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, as an individual: Hello, committee members. In my opening remarks to you, I will summarize the results of a study conducted by a number of Canadian researchers who have reviewed the scientific evidence from around the world about CCSVI and MS. CCSVI, as I am sure you know, is an abbreviation for chronic cerebrospinal venous insufficiency.

Our group has been funded to do this study by the Canadian Institutes of Health Research.

There are 10 of us in the research group and we have a variety of expertise covering multiple sclerosis, vascular surgery, neurosurgery, neuroradiology, statistics, epidemiology and health systems research.

Chers collègues, je vous remercie pour vos questions.
(La séance est levée.)

OTTAWA, le jeudi 1^{er} novembre 2012

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 10 h 29, dans le cadre de son étude du projet de loi S-204, Loi établissant une stratégie nationale concernant l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC).

Le sénateur Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*) occupe le fauteuil.

[*Français*]

Bienvenue au Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie.

[*Traduction*]

Mon nom est Kelvin Ogilvie, sénateur de la Nouvelle-Écosse et président du comité. Je demanderais à mes collègues de bien vouloir se présenter, en commençant par le sénateur Seidman, à ma droite.

Le sénateur Seidman : Judith Seidman, de Montréal, Québec.

Le sénateur Martin : Yonah Martin, de la Colombie-Britannique.

Le sénateur Seth : Asha Seth, de Toronto, Ontario.

Le sénateur Unger : Betty Unger, d'Edmonton, Alberta.

Le sénateur Enverga : Tobias Enverga, de l'Ontario.

Le sénateur Cordy : Jane Cordy, de la Nouvelle-Écosse.

Le sénateur Merchant : Pana Merchant, de la Saskatchewan.

Le sénateur Eggleton : Art Eggleton, sénateur de Toronto et vice-président du comité.

Le président : Merci beaucoup, honorables sénateurs. Merci beaucoup à nos distingués témoins d'avoir accepté notre invitation. Il nous manque un des trois témoins. Nous espérons l'accueillir sous peu.

Docteur Laupacis, nous allons commencer par vous.

Dr Andreas Laupacis, directeur exécutif, Institut du savoir Li Ka Shing, Hôpital St. Michael, à titre personnel : Bonjour. Dans le cadre de mon exposé, je ferai un résumé des résultats d'une étude menée par plusieurs chercheurs canadiens et portant sur des observations scientifiques faites un peu partout dans le monde sur l'IVCC et la SP. Comme vous le savez sûrement, IVCC signifie insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique.

Cette étude a été subventionnée par les Instituts de recherche en santé du Canada.

Notre groupe de recherche est composé de 10 chercheurs ayant des domaines de compétences divers : sclérose en plaques; chirurgie vasculaire; neurochirurgie; neuroradiologie; statistiques; épidémiologie; systèmes de santé.

I am a physician who practises palliative care at St. Michael's Hospital in Toronto. I would love to be with you, but I am on the clinical service right now. That is why I could not come up to Ottawa today.

I am also a researcher, and one of my areas of expertise is reviewing the scientific literature to assess what is known about the benefits and harms of tests and treatments. I also have extensive experience with using such evidence to advise ministries of health in this country about which tests and treatments should be paid for by the publicly-funded health care system and which should not.

Our research group released our first report in June 2011 and we have since produced two updates, the most recent in June of this year. Our next update will be released next month, in December.

Let me briefly summarize the results of our findings to date. We focused our review of the scientific literature on what is known about three questions. First, is CCSVI as diagnosed by ultrasound found more often in people with MS than in people without MS? Second, what do we know about the benefits of treating CCSVI in someone with MS? Third, what do we know about the harms of treating CCSVI?

Regarding the first question, as I sure the committee is aware, and Dr. Zamboni will be joining us shortly, he described an entity called CCSVI, which is an abnormality of the anatomy in the blood flow of the veins draining the brain and spinal cord. His initial paper indicated that CCSVI could be diagnosed using ultrasound, a non-invasive technique with no side effects.

In that study, Dr. Zamboni reported that all patients with MS had CCSVI and that he could not find CCSVI in people who did not have MS. This is an exciting and astonishing finding, and it is astonishing because it is almost unheard of to have an abnormality that occurs in 100 per cent of people with a disease and 0 per cent of people without the disease.

After his study, a number of other people have done studies to look for CCSVI in people with and without MS to see if they could replicate Dr. Zamboni's findings.

In our study, we identified all the published studies that diagnosed the CCSVI with ultrasound and compared the frequency of CCSVI in people with MS and in healthy people.

We found 11 such studies. When the results of all those studies were combined, essentially when we averaged the results, we found that CCSVI was about eight times more likely to be found in people with MS than in healthy people.

However, there was a huge difference in the results among the studies, with some studies finding a much lower frequency of CCSVI than others. For example, one study found no CCSVI in

Je suis médecin en soins palliatifs à l'Hôpital St. Michael, à Toronto. J'aurais aimé me trouver sur place avec vous, à Ottawa, mais j'assure actuellement les services cliniques.

Je suis aussi chercheur. Un de mes domaines de compétence concerne l'examen des ouvrages scientifiques afin d'analyser les bienfaits et les méfaits connus des divers tests et traitements. J'ai également acquis beaucoup d'expérience dans l'utilisation de ces renseignements pour conseiller les divers ministères de la Santé au pays sur les tests que le système public de santé devrait couvrir.

Notre groupe a publié son premier rapport en juin 2011 et a depuis produit deux mises à jour, la plus récente en juin dernier. La prochaine est prévue pour décembre.

J'aimerais vous faire un résumé des résultats de nos observations jusqu'à maintenant. Notre étude des ouvrages scientifiques s'est concentrée sur ce que nous savons à propos de trois questions. Premièrement, l'IVCC, diagnostiquée par échographie, est-elle plus souvent détectée chez les personnes atteintes de SP que chez celles n'ayant pas cette maladie? Deuxièmement, que savons-nous des bienfaits des traitements contre l'IVCC chez une personne atteinte de SP? Troisièmement, que savons-nous des méfaits des traitements contre l'IVCC?

Concernant la première question, vous devez savoir que le Dr Zamboni, qui se joindra à nous prochainement, a décrit l'IVCC comme une anomalie anatomique de la circulation sanguine dans les veines drainant le cerveau et la moelle épinière. Dans son rapport initial, il souligne que l'IVCC peut être diagnostiquée par échographie, une technique non invasive n'ayant aucun effet secondaire.

Dans le cadre de son étude, le Dr Zamboni souligne qu'il a décelé une IVCC chez tous les patients atteints de SP qu'il a examinés, mais aucune chez les sujets en santé. C'est passionnant et stupéfiant à la fois, car il est très rare qu'une anomalie soit découverte chez 100 p. 100 des patients atteints d'une maladie et chez 0 p. 100 de ceux qui n'ont pas cette même maladie.

Plusieurs études sur l'IVCC chez des patients atteints de SP ont été effectuées par la suite pour voir s'il était possible de reproduire les résultats de l'étude du Dr Zamboni.

Dans le cadre de notre examen, nous avons analysé tous les ouvrages publiés concernant le diagnostic d'IVCC à l'aide d'une échographie et comparé les résultats pour les sujets atteints de SP et ceux en santé.

En tout, nous avons trouvé 11 études à examiner. Après avoir compilé les données et établi la moyenne des résultats, nous avons découvert que les patients atteints de SP étaient environ huit fois plus susceptibles d'avoir une IVCC comparativement à ceux en santé.

Toutefois, il y avait un écart considérable entre les résultats des différentes études. Certaines rapportaient une prévalence d'IVCC beaucoup moins élevée que les autres. Par exemple, selon une

any patients, whether they had MS or not, and some studies found no difference in the frequency of CCSVI between people with MS and healthy people.

In my experience, it is very unusual to find such a large difference in results among studies. Unfortunately, the reason for the large difference is not clear.

What might explain these differences? Ultrasounds are very dependent upon their technique. For example, the results can be affected by how much pressure is put on the neck with the ultrasound probe, the position in which the patient is scanned, how the patient is breathing, and the experience of the person doing the ultrasound. For ultrasound studies, it is also important that the people doing and interpreting the test are not aware of whether or not the person they are examining has MS because this might accidentally influence their interpretation or reading of the results.

It may well be that the differences in ultrasound technique and in the interpretation of the test caused the marked differences in the results of the studies, but we just do not know.

The bottom line from that first third of our review of the literature is that the results of these studies are not conclusive — they neither prove that CCSVI is more common in people with MS than those without MS, nor do they prove that CCSVI is not associated with MS.

In my opinion, such a wide variability in the results of the published studies of ultrasound for CCSVI means that this test is not ready for use in regular clinical practice.

The second question we looked at, the treatment for CCSVI is a venoplasty, basically dilating the narrowing in the vein with a balloon. Many people have reported a dramatic improvement in symptoms, often improvement in fatigue and strength and a feeling of increased warmth in the extremities after venoplasty treatment. Others have reported minor or no improvement.

After venoplasty, the narrowing recurs in the months after treatment in a considerable number of patients, between 30 and 45 per cent. This is an important thing to keep in mind.

The only way to definitively establish whether CCSVI causes an improvement in the symptoms of MS, and if it does, to determine how big those improvements are and how long they last, is to conduct what is called a randomized trial, where there is essentially a flip of a coin, and half of the patients undergo venoplasty and the other half do not. In the case of the randomized trial Dr. Zamboni is involved with in Italy, my understanding is that they are using essentially a three-sided coin because two thirds of the patients will get venoplasty and one third will not. Unfortunately, no randomized trials of venoplasty for CCSVI have been reported and therefore we do not know with any degree of scientific certainty whether venoplasty is beneficial or not.

d'entre elles, aucun des sujets examinés, qu'ils soient atteints de SP ou non, ne souffrait d'IVCC. D'autres n'ont noté aucune différence dans la prévalence d'IVCC entre les deux groupes de sujets.

Selon mon expérience, il est très inhabituel d'avoir de tels écarts de résultats entre différentes études. Malheureusement, on ignore pourquoi ces écarts existent.

Qu'est-ce qui pourrait bien les expliquer? La technique utilisée pour pratiquer l'examen par échographie est très importante. Beaucoup de facteurs peuvent influencer les résultats : la pression appliquée sur le cou avec la sonde ultrasonore; la position du patient pendant l'examen; la respiration du patient; l'expérience du technicien. Il est également important que la personne qui fait l'examen ignore si le sujet est atteint de SP, car cela pourrait influencer son interprétation ou son analyse des résultats.

Les écarts de résultats sont peut-être attribuables aux techniques utilisées et à l'interprétation des résultats, mais nous l'ignorons.

Après avoir examiné le tiers des ouvrages, nous sommes d'avis que les résultats ne sont pas concluants. Ils ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer ni la théorie selon laquelle l'IVCC est plus présente chez les personnes atteintes de SP que chez les personnes en santé, ni celle selon laquelle l'IVCC est liée à la SP.

À mon avis, les grands écarts de résultats des études menées sur le diagnostic d'IVCC par échographie montrent que cette méthode de diagnostic n'est pas prête à être utilisée dans la pratique clinique pour la détection de l'IVCC.

Passons maintenant à la deuxième question. Le traitement pour l'IVCC, la veinoplastie, consiste essentiellement à dilater la veine à l'aide d'un ballonnet de distension. De nombreux patients disent avoir remarqué une amélioration marquée de leurs symptômes. Ils se sentaient, notamment, moins fatigués et plus forts, et avaient les extrémités plus chaudes. D'autres ont remarqué peu d'améliorations ou n'en ont remarqué aucune.

Chez bon nombre de patients, entre 30 et 45 p. 100 d'entre eux, les veines rétrécissent de nouveau après la veinoplastie. Il est important de garder ce facteur en mémoire.

Il n'y a qu'une seule façon d'établir clairement que le traitement de l'IVCC entraîne une amélioration des symptômes de la SP et, si c'est le cas, le niveau et la durée de cette amélioration : il faut effectuer ce que l'on appelle une étude prospective sur échantillons aléatoires. Essentiellement, on divise un groupe en deux de façon aléatoire et un seul des deux groupes subit une veinoplastie. Dans le cadre de l'étude à laquelle participe le Dr Zamboni, en Italie, on semble utiliser une pièce de monnaie à trois côtés pour établir les groupes tests, puisque les deux tiers des patients qui participent à cette étude subiront cette intervention. Malheureusement, pour l'heure, aucune étude aléatoire sur la veinoplastie à titre de traitement pour l'IVCC n'a été publiée. Par conséquent, nous n'avons aucune donnée scientifique nous permettant d'établir les bienfaits de cette chirurgie dans ce contexte.

There are currently a number of randomized trials of venoplasty under way. I am aware of six such studies, some of which are just getting started now, so it will be some time before the results of those studies are available.

Finally, around the harms of treating CCSVI, doing a venoplasty involves inserting a catheter through a vein in the groin and passing it through the heart chambers and into the neck veins where a balloon is briefly inflated and then deflated. A number of studies have reported the side effects caused by venoplasty. Some people get a headache, which usually gets better in a few hours to days. The most common serious side effect of venoplasty, which occurs in around 1 to 2 per cent of patients, is an abnormal rhythm of the heart, which occurs because of irritation from the catheter passing through the heart. Although these abnormal heart rhythms usually get better, they can be very serious.

There have also been reports of major bleeding from the blood thinners the patients are prescribed around the time of the procedure, some of which have been fatal. There have been instances of clots in the neck, leaking of the veins where the balloon was blown up, and stroke. In some instances, stents have been inserted as part of the treatment and some have moved, sometimes into the heart, and this is why stents now tend not to be used when treating CCSVI.

To summarize the harms of venoplasty, the majority of patients suffer no significant side effects. However, rarely there may be very severe side effects, which can be fatal.

Given what we know about the benefits and harms of venoplasty for CCSVI in people with MS, do I believe that the public health care systems in Canada should pay for the diagnosis or treatment of CCSVI? I do not. I do not think there is sufficiently high-quality evidence to establish that the benefits of treatment outweigh the harms or even that we can reliably diagnose CCSVI in routine practice, let alone research studies.

This has been an exceptionally brief summary of our review of the literature. All of our reports and publications are on a website, www.ccsvi.reviews.ca. I encourage you and your staff to visit it for more information. We also have a comments section on the website where you can leave comments or ask question.

Thank you for the opportunity to present.

The Chair: Thank you very much, Dr. Laupacis. I will remind my colleagues that you are on-call this morning and we understand there is a chance you might be called away.

I will now turn to Dr. Robert Zivadinov, Director, Buffalo Neuroimaging Analysis Center. He has made a special effort to be able to get here to join us this morning, which we very much appreciate.

Plusieurs études aléatoires sont en cours sur la veinoplastie. Je suis au courant de six, dont certaines viennent tout juste de s'amorcer. Il faudra donc attendre un certain temps avant d'en avoir les résultats.

Parlons, finalement, des méfaits liés au traitement de l'IVCC. L'intervention consiste à insérer un cathéter par une veine dans l'aîne et de le faire passer par les cavités du cœur jusqu'aux veines du cou où un ballonnet est brièvement gonflé, puis dégonflé. Plusieurs études font état d'effets secondaires de cette chirurgie, notamment un mal de tête qui disparaît après quelques heures ou quelques jours. L'effet secondaire le plus sérieux, qui touche environ 1 ou 2 p. 100 des patients, est un rythme cardiaque anormal attribuable à l'irritation causée par le passage du cathéter dans les cavités du cœur. Habituellement, la situation se rétablit, mais ce problème peut être très sérieux.

On rapporte également des saignements majeurs, parfois fatals, attribuables aux anticoagulants que doivent prendre les patients avant de subir la chirurgie. Chez certains, on a trouvé des caillots et des fuites dans les veines du cou où le ballonnet a été gonflé, alors que d'autres ont subi un AVC. Des endoprothèses installées dans le cadre de certaines interventions ont bougé et se sont parfois rendues jusqu'au cœur. C'est la raison pour laquelle ces appareils ne sont plus utilisés dans le traitement de l'IVCC.

En résumé, la majorité des patients ne ressentent aucun effet secondaire à la suite d'une veinoplastie. Toutefois, dans de rares cas, les effets secondaires peuvent être très sérieux, voire fatals.

Étant donné tout ce que nous savons sur les bienfaits et les méfaits de la veinoplastie à titre de traitement pour soulager l'IVCC, je suis d'avis que les systèmes de santé publics du Canada ne devraient pas assumer les frais de diagnostic ou de traitement de l'IVCC. Selon moi, les données scientifiques de qualité sont insuffisantes pour affirmer que les avantages sont plus importants que les risques ou qu'il est possible de diagnostiquer de façon fiable l'IVCC grâce à un examen de routine, encore moins dans le cadre d'études de recherches.

Voilà qui met fin à mon résumé de notre étude d'ouvrages scientifiques sur le sujet. Tous nos rapports et ouvrages ont été publiés dans Internet au www.ccsvi.reviews.ca. Pour de plus amples renseignements, j'encourage votre personnel et vous à consulter notre site. Vous pouvez également y laisser vos commentaires ou poser des questions.

Merci de m'avoir offert cette tribune.

Le président : Merci beaucoup, docteur Laupacis. Je tiens à rappeler à mes collègues que vous êtes en service et que vous pourriez être appelé à tout moment.

Passons maintenant au Dr Robert Zivadinov, directeur du Centre d'analyse en neuro-imagerie de Buffalo. Je sais que vous avez fait un effort considérable pour être ici aujourd'hui, et nous vous en sommes très reconnaissants.

Dr. Robert Zivadinov, Director, Buffalo Neuroimaging Analysis Center, as an individual: Thank you very much. As the chair said, I am the Director of the Buffalo Neuroimaging Analysis Center and a professor in the Department of Neurology at the University of Buffalo, Buffalo, New York.

Mr. Chair and members of the committee, I would say like to thank you for this opportunity to speak about the state of the research relating to Bill S-204 and to provide what I believe is an important perspective on the scientific and public debate on chronic cerebrospinal venous insufficiency.

While I recognize that multiple sclerosis has appropriately provided the impetus for this public health discussion, I would like to commend the authors of this bill for taking a broader approach; namely, for seeking to establish a national strategy for CCSVI itself.

I would like to also acknowledge the very significant contributions of my colleagues at the University of Buffalo, including Dr. Bianca Weinstock-Guttman, Dr. Adnan Siddiqui, Dr. Ralph Benedict, Dr. Murali Ramanathan and many others for their collaboration in completing more than 25 studies on this subject.

It may come as a small surprise to you that as a research scientist I am here today to urge continuing commitment to the specific kinds of studies that will help avert risk and accelerate potential rewards to public health relating to CCSVI, MS and other neurological disorders.

As you know, after it was hypothesized that CCSVI is unique to MS patients, interest spiked and treatments were sought by and provided to patients here in Canada and around the world. These patients' risks and rewards became palpable, but they have been supported with media-reported anecdotes about the science itself as well as patient outcomes. I think you already agree that managing public health through the media is not a prescription for success. Specifically, it is my belief that given the short- and long-term risks related to use of stenting and medium to high risk for re-stenosis after venoplasty, CCSVI intervention should be restricted to blinded, randomized and controlled clinical trials that will establish the safety and efficacy of these procedures.

While our research points against CCSVI having a primary causative role in MS, we have established that there is a higher prevalence of CCSVI in progressive MS patients. This suggests that CCSVI may contribute to or be a consequence of disease progression with important implications for treating its symptoms.

Dr Robert Zivadinov, directeur, Centre d'analyse en neuro-imagerie de Buffalo, à titre personnel : Merci beaucoup. Comme l'a souligné le président, je suis le directeur du Centre d'analyse en neuro-imagerie de Buffalo et professeur au Département de neurologie de l'Université de Buffalo, à Buffalo, dans l'État de New York.

Monsieur le président, mesdames et messieurs les membres du comité, je tiens à vous remercier de m'avoir invité afin de vous parler de l'état de la recherche sur le sujet du projet de loi S-204 et de vous offrir ce que je considère être un point de vue important sur le débat scientifique et public concernant l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique.

Bien que je sois conscient que la sclérose en plaques est, et avec raison, l'élément motivateur de cette discussion, je tiens à féliciter les auteurs de cette mesure législative d'avoir adopté une approche plus large, à savoir l'établissement d'une stratégie nationale concernant l'IVCC.

J'aimerais reconnaître l'énorme contribution de mes collègues de l'Université de Buffalo, notamment la Dre Bianca Weinstock-Guttman, le Dr Adnan Siddiqui, le Dr Ralph Benedict et le Dr Murali Ramanathan. Leur collaboration nous aura permis de mener à terme plus de 25 études sur le sujet.

Je vais peut-être vous surprendre un peu, mais en tant que chercheur scientifique, je voudrais insister pour que se poursuivent les études qui nous permettront de prévenir les risques et d'accélérer la découverte d'avantages pour la santé publique en ce qui a trait à l'IVCC, à la SP et à d'autres troubles neurologiques.

Comme vous le savez, après la parution de l'hypothèse selon laquelle l'IVCC ne se retrouve que chez les personnes atteintes de SP, l'intérêt pour le sujet a monté en flèche, et les patients se sont mis à chercher et à recevoir des traitements au Canada et ailleurs dans le monde. Les risques et avantages pour ces patients sont devenus évidents, mais ils ont été amplifiés par les médias citant des anecdotes de nature scientifique et faisant état des résultats pour les patients traités. Je crois que vous êtes déjà d'accord avec moi que la gestion de la santé publique par l'entremise des médias n'est pas un gage de succès. Je crois, surtout, qu'étant donné les risques à court et à long terme de l'utilisation d'endoprothèses et les risques de moyens à élevés d'une seconde insertion d'endoprothèses suivant une veinoplastie, ces interventions devraient être soumises à des essais cliniques à l'insu, contrôlés et aléatoires afin d'en établir la sûreté et l'efficacité.

Malgré les résultats de nos recherches qui tendent à démontrer que l'IVCC n'est pas la principale cause de la SP, nous avons établi qu'il y a une prévalence plus élevée d'IVCC chez les patients atteints de SP progressive. Cela laisse entendre que l'IVCC pourrait contribuer à la progression de la maladie ou en être une conséquence, ce qui aurait de sérieuses conséquences sur le traitement des symptômes.

In the next few minutes, I would like to explain why I believe there is a critical need to pursue studies on CCSVI to achieve three important outcomes. First, we must agree on our definition of diagnostic success. We must define and validate the spectrum of cranial/extra-cranial venous anomalies and establish reliable, diagnostic gold standards. This will require multi-model studies and improved test operator training.

Second, we must agree on our definition of clinical success. There is a critical need to undertake controlled, randomized and blinded studies to first establish what clinical outcomes should be used in MS CCSVI clinical trials before we can assess endovascular treatment in terms of these outcomes.

Moreover, we must close the yawning gap in CCSVI prevalence estimates, as you heard from previous presentations, that range from 0 to 100 per cent, depending on the population, the methodology, the criteria and the imaging technique. Then, based on valid diagnostic and clinical measures, we must determine the efficacy of endovascular treatment itself.

These are three distinct steps.

Determining the efficacy of endovascular treatment will require placebo-controlled trials using more advanced imaging techniques with a larger number of patients. It is significant that, notwithstanding our initial focus on MS, the science invites us to also explore whether CCSVI is a syndrome characterized by symptoms such as headache, fatigue, sleep disturbances and autonomic dysfunctions that can be improved with endovascular treatment. Second, it must be determined what treatment outcome constitutes efficacy for such procedures.

Let me briefly address important challenges in arriving at valid diagnostic measures. Veins have a tendency to collapse and change their morphology and size in relation to multiple factors that can vary during testing. While radiologists generally know how to perform diagnostic imaging and intervention, there are no standardized guidelines for the detection of abnormalities indicative of CCSVI. In our view, there is a need for standardized extra-cranial and trans-cranial echo-colour Doppler training, which assesses morphologic and hemodynamic parameters and detection of venous and intra-cranial and extra-cranial abnormalities by using multi-model imaging approach studies.

Due to the complexities of the inter-cranial and cervical venous system, it is almost impossible during testing to take all of these key factors into account, regardless of which single imaging modality is used. Therefore, a multi-model imaging approach is necessary.

Au cours des prochaines minutes, je vais vous expliquer pourquoi il est essentiel, selon moi, de poursuivre les études sur l'IVCC afin d'arriver à trois résultats importants. Premièrement, nous devons définir ce qu'est un diagnostic réussi. Nous devons définir et valider le spectre des anomalies veineuses crâniennes et extracrâniennes ainsi qu'établir des normes de référence fiables en matière de diagnostic. Cela demande des études à modèles multiples et une meilleure formation des techniciens.

Deuxièmement, nous devons définir ce qu'est une réussite clinique. Il faut absolument entreprendre des essais contrôlés, aléatoires et à l'insu afin d'établir d'abord les résultats cliniques à utiliser dans le cadre des essais cliniques qui seront menés sur la SP et l'IVCC avant d'évaluer l'efficacité du traitement endovasculaire par rapport à ces résultats.

En outre, nous devons combler l'écart béant entre les estimations sur la prévalence de l'IVCC qui, comme l'a souligné le témoin précédent, varient de 0 à 100 p. 100 en fonction de la population examinée, de la méthode employée, des critères respectés et de la technique d'imagerie utilisée. Ensuite, en nous appuyant sur des mesures diagnostiques et cliniques valides, nous devons déterminer le niveau d'efficacité du traitement endovasculaire.

Ce sont là les trois étapes distinctes qu'il faudra franchir.

Pour déterminer l'efficacité du traitement endovasculaire, il faudra mener des essais contrôlés avec placebo en utilisant des techniques d'imagerie plus avancées, et ce, sur un plus grand nombre de patients. Nonobstant le fait que nous nous soyons d'abord concentrés sur la SP, il est important de noter que la science nous pousse à analyser davantage l'IVCC afin de déterminer s'il s'agit d'un syndrome qui se caractérise par des maux de tête, de la fatigue, des troubles du sommeil et un dysfonctionnement du système nerveux autonome pouvant être améliorés grâce à un traitement endovasculaire. Nous devons également définir quels résultats permettent d'établir l'efficacité de telles interventions.

Permettez-moi de parler brièvement des difficultés liées à l'établissement de mesures diagnostiques valides. Les veines ont tendance à s'affaisser et à changer de morphologie et de taille en fonction de multiples facteurs qui peuvent varier pendant les tests. Bien que les radiologistes sachent généralement comment effectuer une imagerie diagnostique et une intervention, il n'existe aucune norme établie pour relever la présence d'anomalies pouvant indiquer une IVCC. À notre avis, il faut normaliser la formation sur l'appareil d'échographie écho-Doppler couleur pour les examens extracrâniens et transcrâniens qui permet d'évaluer les paramètres morphologiques et hémodynamiques, ainsi que la détection d'anomalies veineuses, intracrâniennes et extracrâniennes grâce à des études à modèles multiples sur l'approche en matière d'imagerie.

En raison de la complexité des réseaux veineux intracrânien et cervical, il est pratiquement impossible, dans le cadre d'essais, de tenir compte de tous ces facteurs, peu importe la méthode d'imagerie utilisée. Par conséquent, il est nécessaire d'adopter une approche à modèles multiples.

In my remaining time, I would like to focus on the key issues associated with clinical outcomes. Contrary to the earlier-mentioned hypothesis, studies show CCSVI is not exclusive to MS patients. However, more recent studies have questioned the very existence of CCSVI in MS patients. These dramatic disparities must be explained before any exploration of treatment is possible.

In my view, the explanation may lie in the assumption built into most of the research to date that the diagnosis of CCSVI is either positive or negative, yes or no, with no allowance for variability or gradations of severity of these abnormalities in the result.

Our recent blinded study sought to reconcile these disparate findings by examining CCSVI prevalence in the larger cohort of MS patients to date, in patients with other neurological diseases, as well as with healthy controls using multi-model imaging approaches. By using echo-colour Doppler standardized in expert hands, we found that CCSVI was present in 56 per cent of MS patients. It was present in 42 per cent of other neurological diseases. It appeared in 38 per cent of patients at first clinical attack — so-called clinically isolated syndrome, or CIS — and we also found CCSVI in 22 per cent of healthy controls.

MS patients with CCSVI showed significantly lower net cerebrospinal fluid flow and brain perfusion, findings that were highly associated with severity of CCSVI compared to healthy control in MS patients without CCSVI. Despite these data, more evidence is needed to establish the association of CCSVI and MS.

More recent results that I presented last October at the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Lyon, France, showed that the prevalence of CCSVI in those with other neurological disorders is as high as 54 per cent. The fact that patients with other neurological diseases and healthy individuals also present with CCSVI in significant percentages underscores a legitimate question regarding whether endovascular treatment for CCSVI is necessary, whether it should be restricted only to MS patients, or whether other individuals with CCSVI should also be considered.

I know you will understand how hard it is for me to limit my comments to seven minutes and leave out the many details that support my conclusions, but let me summarize what I believe to be the next horizon for CCSVI science as it relates to MS and other neurological disorders.

It is essential to acknowledge that the health benefits of endovascular treatments for CCSVI cannot be assessed before we properly understand who is affected by CCSVI, whether the

Avec le temps qu'il me reste, j'aimerais parler des principaux enjeux des résultats cliniques. Contrairement à l'hypothèse avancée plus tôt, les études montrent que l'IVCC ne touche pas uniquement les patients atteints de SP. De plus, des études récentes remettent en question l'IVCC chez les patients atteints de SP. Il faut d'abord expliquer ces divergences avant d'étudier un traitement.

À mon avis, le fait que la plupart des études jusqu'à maintenant aient reposé sur l'hypothèse selon laquelle il y a une IVCC ou non pourrait expliquer ces écarts. Aucune ne considérait une variation ou une gradation de la gravité de l'IVCC.

Nos derniers essais à l'insu, menés sur le plus grand nombre de patients atteints de SP à ce jour, visaient à rapprocher ces résultats disparates en examinant, à l'aide d'une approche d'imagerie à modèles multiples, la prévalence de l'IVCC chez des patients souffrant d'autres troubles neurologiques et chez des sujets en santé. Grâce à l'appareil d'échographie écho-Doppler couleur et à des techniciens expérimentés, nous avons diagnostiqué l'IVCC dans les proportions suivantes : 56 p. 100 des patients atteints de SP; 42 p. 100 des patients souffrant d'autres troubles neurologiques; 38 p. 100 des patients présentant une atteinte clinique initiale — le syndrome isolé cliniquement ou SIC —; 22 p. 100 des sujets en santé.

Chez les patients atteints de SP ayant un IVCC, la circulation nette du liquide céphalorachidien et l'irrigation cérébrale étaient considérablement plus lentes, en fonction de la gravité de l'insuffisance, comparativement au groupe composé de patients atteints de SP, mais n'ayant pas une IVCC. Malgré ces résultats, d'autres données sont nécessaires afin de confirmer le lien entre l'IVCC et la SP.

Selon les résultats récents que j'ai présentés en octobre dernier à Lyon, en France, dans le cadre de la réunion du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques, jusqu'à 54 p. 100 des patients atteints d'autres troubles neurologiques avaient une IVCC. Ce résultat, ainsi que le pourcentage plutôt élevé de sujets en santé ayant une IVCC, soulève une question légitime sur la nécessité du traitement endovasculaire pour soulager l'IVCC. Il est aussi permis de se demander si ce traitement devrait être réservé aux patients atteints de SP ou si d'autres personnes ayant une IVCC devraient y être admissibles.

Vous comprendrez qu'il m'est difficile de tout vous dire en sept minutes et de ne pas vous présenter bon nombre des données qui appuient mes conclusions. Je vais donc vous faire un résumé de ce qui constitue, à mon avis, l'avenir de la recherche scientifique en ce qui concerne l'IVCC chez les patients atteints de SP et d'autres troubles neurologiques.

Il faut absolument reconnaître qu'il est impossible d'évaluer les bienfaits des traitements endovasculaire pour soulager l'IVCC sans savoir exactement qui est touché par cette insuffisance, ni de

treatment is necessary and, finally, what is the optimal treatment outcome and type of procedure to be used for determining the efficacy of the treatment.

We believe that current evidence for association between CCSVI and MS justifies blinded, randomized, controlled phase I/II clinical trials to assess the benefits of endovascular intervention. This should be done according to established clinical MRI and quality-of-life treatment outcomes, employing safe and ethical approaches. If an initial benefit for endovascular therapy is established, then properly powered phase III trials should be conducted to determine whether this treatment can be made widely available.

Moreover, I believe it is time to expand the discussion of CCSVI treatment beyond MS to other neurological disorders. Until these steps are accomplished, I believe there is no role for endovascular treatment of CCSVI in MS patients or in patients with other neurological disorders outside of approved and carefully designed clinical trials.

Fortunately, we know what studies need to be undertaken, their implications for improving public health, and how they should be conducted. Only time and, of course, funding will advance the moment when these answers can materially improve the lives of patients with MS and those with other neurological disorders.

The Chair: Dr. Zamboni has not arrived. I should inform you that it is a holiday in Italy today — it is All Saints' Day. Dr. Zamboni has been driving some distance to get to the only conference centre that we could arrange for him to present at. Clearly, there has been some delay.

Would you agree that when he arrives, we will complete the answer to any question on the table and then move immediately to Dr. Zamboni?

Hon. Senators: Agreed.

The Chair: I thank our guests for their presentations. I will open the meeting to senators' questions until Dr. Zamboni arrives.

Senator Cordy: Bill S-204 speaks to developing a national strategy for multiple sclerosis for Canada. It also seeks to collect the data from those who have had the procedure outside Canada, so that we can collect information in Canada about Canadians. It also asks for follow-up care. I have heard from hundreds of people who are very concerned about returning from treatment outside the country and not being allowed to have follow-up care.

The bill also speaks to starting clinical trials. Fortunately, the government has announced clinical trials to begin November 1, which is today; so I guess this is the day to celebrate the start of clinical trials. Canada is starting clinical trials to gather made-in-Canada scientific information, which we want.

déterminer la nécessité du traitement ou de définir le résultat optimal du traitement et la méthode à utiliser afin d'en déterminer l'efficacité.

Selon nous, les données actuelles sur le lien entre l'IVCC et la SP justifient la tenue des phases I et II d'essais cliniques à l'insu, aléatoires et contrôlées afin d'évaluer les bienfaits de la chirurgie endovasculaire. Ces essais devraient s'appuyer sur des résultats cliniques établis provenant d'examen par IRM et de traitements visant l'amélioration de la qualité de vie, et au moyen d'approches sûres et éthiques. Si l'on arrive à confirmer le bienfait de ce traitement pour soulager l'IVCC, on pourra passer à la phase III des essais pour déterminer s'il peut être offert au public en général.

En outre, je crois qu'il est temps d'élargir la discussion sur le traitement de l'IVCC pour tenir compte des patients qui souffrent d'autres troubles neurologiques, pas seulement ceux atteints de SP. D'ici là, je suis d'avis qu'il faut éviter le traitement endovasculaire pour soulager l'IVCC chez les patients atteints de SP ou d'autres troubles neurologiques, et ce jusqu'à ce que des essais cliniques bien conçus et approuvés aient été menés.

Heureusement, nous savons quelles études il faut mener, comment les mener et quelles seront leurs implications sur la santé publique. Seuls le temps et, bien entendu, l'argent nous permettront de devancer le moment où les résultats de ces études pourront améliorer la vie des patients atteints de SP et d'autres troubles neurologiques.

Le président : Le Dr Zamboni ne s'est pas encore joint à nous. Je tiens à vous informer que c'est congé aujourd'hui, en Italie. C'est la Toussaint. Le docteur doit parcourir une grande distance pour se rendre à l'unique centre de conférences que l'on a pu lui trouver. De toute évidence, il a été retardé.

Êtes-vous d'accord pour que l'on termine la réponse à la question posée, lorsqu'il se joindra à nous, pour lui permettre de présenter son exposé?

Des voix : D'accord.

Le président : Merci aux témoins pour ces exposés. Passons maintenant aux questions des sénateurs, jusqu'à ce que le Dr Zamboni puisse se joindre à nous.

Le sénateur Cordy : Le projet de loi S-204 propose d'établir une stratégie nationale concernant la sclérose en plaques et de recueillir des informations auprès des patients ayant subi le traitement ailleurs qu'au Canada. Il y est question aussi des soins de suivi. Des centaines de personnes m'ont dit être inquiètes à l'idée de devoir aller de nouveau ailleurs pour subir le traitement et du manque de soins de suivi une fois de retour au pays.

Cette mesure propose également la mise sur pied d'essais cliniques. Heureusement, le gouvernement a annoncé la tenue de tels essais devant s'amorcer aujourd'hui même, le 1^{er} novembre. C'est donc jour de réjouissance. Ces essais ont pour but de recueillir des renseignements scientifiques canadiens, et c'est ce que nous recherchons.

Dr. Laupacis you spoke in great detail about the rate of complications. Dr. Alain Beaudet appeared before the committee and talked about the clinical trials in Albany, New York, and about the discussions with those at the clinic. Dr. Gary Siskin, who works in that clinic, says that the rate of complications as a result of the venous angioplasty treatment is 1.6 per cent. That differs from the information you gave us today. Could you comment on Dr. Siskin's rate of 1.6 per cent?

Dr. Laupacis: Perhaps I did not make myself clear. The rate of serious complications that I quoted was actually between 1 per cent and 2 per cent. Dr. Siskin's group's results were very influential in informing that. I do not think we disagree. In terms of serious complications, the rate is very low.

Senator Cordy: Thank you for that clarification.

You spoke about deaths and strokes. Do you have any figures for those incidences?

Dr. Laupacis: No. Unfortunately, that is a real limitation of the studies that have been done. My sense is that many clinics that provide this procedure provide it to individuals who come from a long distance away, and they do not do a particularly good job of following all of those patients. The clinic in Costa Rica might do a large number of venoplasties in people around the world, but they do not know how those patients do when they leave the clinics. I suspect that the serious complications may be higher than reported because the studies do not routinely follow patients for a long time.

Senator Cordy: This bill is important so that we can collect data from Canadians who have had the procedure outside the country and have come back.

You spoke about your website, ccsvireviews.ca, which is funded by the CIHR. You respond to patients who inquire about the CCSVI treatment. Have you observed the CCSVI treatment procedure? What is your area of expertise in practice or in observation of the procedure?

Dr. Laupacis: I am a general internist and palliative care physician. The procedure is not provided in Canada, so I have not seen the procedure. I do have lots of experience in evaluating the scientific literature for a number of procedures outside of MS. On your comment about the benefits of a study that would follow patients when they come back from elsewhere after having the procedure, I agree with you completely. It will give us a much better estimate of the serious complication rate of that procedure. If someone returns from treatment away and three weeks later has a big hematoma in the neck, it is obvious that it was due to the procedure. On the other hand, and I would agree with Dr. Zivadinov, I do not think that kind of study is helpful in helping us to figure out whether the procedure works. In order to do that, especially to assess the important symptoms of patients, such as fatigue and warmth, you need a control group and a randomized trial.

Docteur Laupacis, vous avez parlé en détail du taux de complications. Le Dr Alain Beaudet est venu témoigner au comité. Il nous a parlé, entre autres, des essais effectués dans une clinique située à Albany, dans l'État de New York, et de ses discussions avec le personnel de cette clinique. Un des médecins qui y travaillent, le Dr Gary Siskin, prétend que le taux de complications de l'angioplastie veineuse est de 1,6 p. 100. C'est différent de ce que vous avancez. Qu'en pensez-vous?

Dr Laupacis : Je crois que je me suis mal fait comprendre. J'ai dit que le taux de complications sérieuses se situait entre 1 et 2 p. 100. Les résultats publiés par le groupe du Dr Siskin ont beaucoup influencé notre évaluation. Je crois que nous sommes du même avis. Le taux de complications sérieuses est très bas.

Le sénateur Cordy : Merci de ces précisions.

Vous avez parlé de décès et d'AVC. Auriez-vous des chiffres à nous fournir sur la prévalence de ces deux conséquences?

Dr Laupacis : Non. Malheureusement, le nombre d'études menées jusqu'à maintenant est très limité. À mon avis, de nombreuses cliniques offrent ce traitement à des patients qui viennent de très loin. Elles ont donc du mal à leur offrir des soins de suivi. La clinique située au Costa Rica effectue peut-être un nombre élevé de veinoplastie, mais elle ignore comment se portent les patients une fois qu'ils sont rentrés chez eux. Je crois que le taux de complications est plus élevé que ce que l'on rapporte, car, habituellement, les études ne suivent pas les patients sur de longues périodes.

Le sénateur Cordy : Ce projet de loi est important pour que l'on puisse recueillir des renseignements auprès de Canadiens ayant subi cette intervention ailleurs et qui rentrent ensuite au pays.

Vous avez parlé de votre site Web, ccsvireviews.ca, financé par les IRSC. Vous y répondez aux questions de particuliers sur le traitement de l'IVCC. Avez-vous déjà assisté à une veinoplastie? Selon votre expérience ou vos observations, que pensez-vous de cette chirurgie?

Dr Laupacis : Je suis interniste général et médecin en soins palliatifs. L'intervention n'est pas offerte au Canada, alors je n'ai vu personne la pratiquer. Toutefois, j'ai beaucoup d'expérience dans l'évaluation des ouvrages scientifiques concernant plusieurs interventions n'ayant aucun lien avec la SP. Je suis tout à fait d'accord avec vous qu'il sera avantageux de faire un suivi auprès des patients canadiens ayant subi cette chirurgie ailleurs. Cela nous donnera une meilleure idée du taux de complications sérieuses. Si, trois semaines après avoir subi le traitement, un patient présente un gros hématome au cou, on saura que c'est une conséquence de l'intervention. Par contre, je suis d'accord avec le Dr Zivadinov : je doute que ce genre d'essais cliniques nous aide à déterminer si l'intervention est efficace. Pour cela, notamment pour évaluer les symptômes importants des patients, comme la fatigue et la chaleur dans les extrémités, il faut mener des essais contrôlés et aléatoires.

Senator Cordy: I would agree with you that we need the trials, but it is important that we gain some information from those who have had the procedure outside the country, whether it has been effective.

Dr. Zivadinov, you said that if we can prove the hypothesis that CCSVI is the underlying cause of MS, then it will change the face of how we understand the disease. Could you explain that further?

Dr. Zivadinov: That was in the initial phase when we started a pilot study with Dr. Zamboni. There were 16 MS patients in that study, half from Buffalo and half from Italy, and a healthy control group. The prevalence in that study was 100 per cent in MS patients and 0 per cent in the healthy control group. Based on that, we started a large cohort study. Phase I was published and included 499 subjects, including MS patients, healthy control patients with other neurological diseases, and patients with first clinical attack.

We continued that study and, as we speak, we are arranging the next 500 subjects in the study. The study now has over 1,000 subjects. The data from the first part of phase II have been presented at the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, as I mentioned. This was a study of 234 healthy control patients versus 78 patients with other neurological diseases.

We established that there is a significantly higher prevalence of CCSVI in patients with other neurological disorders. These neurological disorders have been divided into four groups: neuromuscular, neurovascular, neurodegenerative and neuro-autoimmune. In each group of these four big groups of particular neurological disorders there have been several different diseases. To give you an idea, for example, in our neuromuscular group, there was myasthenia gravis, polyneuropathy, et cetera, and we found a very similar prevalence of CCSVI.

I would say that our earlier data, as well as this new data that has not yet been published that was presented at ECTRIMS and that I am sharing with you, suggests that CCSVI is not the cause of MS but it is probably a consequence. For this panel, one of the fundamental things might be to understand why patients with neurological disorders who are more disabled, less mobile, are suffering from a higher prevalence of CCSVI. I would say that no one knows that reason, and maybe our group is the only one in the world that published two risk factor studies for CCSVI. For the record, one was published last November in *Plos One* journal, and the other one was published a couple of weeks ago in *Neurological Research*. Both studies have been done on approximately 250 healthy controls and evaluated a range of different factors that lead to the increased prevalence of CCSVI in healthy people. Both studies have been very similar in their conclusion that cardiovascular risk factors — heart disease, obesity and being overweight, and smoking — have been most important risk factors for CCSVI. That would tell you that people who probably move less because they are disabled have a

Le sénateur Cordy : Je suis d'accord avec vous que ces essais sont nécessaires, mais il est important de recueillir des renseignements auprès de ceux qui ont subi cette chirurgie ailleurs pour en évaluer l'efficacité.

Docteur Zivadinov, vous dites que, si l'on peut confirmer l'hypothèse selon laquelle l'IVCC serait la cause sous-jacente de la SP, cela aura une incidence sur notre compréhension de la maladie. Pourriez-vous nous en dire davantage à ce sujet?

Dr Zivadinov : Nous sommes arrivés à cette conclusion dans le cadre de la phase initiale d'un essai pilote amorcé en collaboration avec le Dr Zamboni. Y participaient huit patients atteints de SP de Buffalo et huit d'Italie, ainsi qu'un groupe de sujets en santé. Selon les résultats de cet essai, tous les patients atteints de SP avaient une IVCC contre aucun chez les sujets en santé. À partir de ces résultats, nous avons amorcé de nouveaux essais avec un plus gros groupe de sujets, et les résultats de la phase I ont été publiés. En tout, 499 personnes y ont participé, dont des patients atteints de SP, des personnes souffrant d'autres troubles neurologiques et d'autres présentant une atteinte clinique initiale.

L'essai s'est poursuivi, et nous nous préparons à accueillir 500 autres sujets, ce qui portera le total à plus de 1 000 personnes. Comme je l'ai mentionné plus tôt, les données provenant de la première étape de la phase II ont été présentées au Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques. Il s'agissait d'un essai mené sur 234 patients atteints de SP et 78 souffrant d'autres troubles neurologiques.

Selon les résultats, la prévalence d'IVCC chez les patients souffrant d'autres troubles neurologiques est considérablement plus élevée. Les affections en question ont été divisées en quatre groupes : les affections neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératives et neuro-auto-immunes. Chaque groupe comprenait différents troubles. Par exemple, dans les affections neuromusculaires, il y avait des cas de myasthénie grave et de polyneuropathie. La prévalence d'IVCC était très similaire dans les deux cas.

À mon avis, les données précédentes, ainsi que les plus récentes qui n'ont pas encore été publiées, mais que j'ai présentées au comité européen et dont je vous fais part, ces données, dis-je, portent à croire que l'IVCC ne cause pas la SP. Elle en serait plutôt une conséquence. Il serait essentiel que le comité le comprenne et saisisse notamment pourquoi on retrouve plus de cas d'IVCC chez les patients souffrant d'affections neurologiques qui sont moins mobiles et plus handicapés. Personne ne le sait. Peut-être notre groupe est-il le seul à avoir publié les résultats de deux études sur les facteurs de risques de l'IVCC. Pour votre information, la première étude a été publiée dans le journal *Plos One*, en novembre dernier, et la deuxième dans le journal *Neurological Research*, il y a quelques semaines. Elles ont toutes les deux été menées sur environ 250 sujets en santé, et elles visaient à évaluer une variété de facteurs de risque menant à une prévalence plus élevée d'IVCC chez des personnes en santé. Les conclusions des deux études étaient très similaires : les facteurs de risque cardiovasculaires — les maladies du cœur, l'obésité, le surpoids et le tabagisme — sont les plus importants facteurs de

tendency, as we already know in neurological disorders, to develop more of these cardiovascular risk factors, overweight, et cetera, and they probably consequently develop more CCSVI.

The tricky point starts once you develop stenosis of the veins. Since you are less mobile and more disabled, what does that mean for your underlying disease, if you have a neurological disease, or what does that mean for you as a person, a healthy individual, if you have a CCSVI?

Our recent studies are moving in two different directions. In healthy individuals, we try to understand hemodynamic and structural changes of the brain if you have or do not have a CCSVI. My personal opinion is that this is research that will continue for decades and might be an important answer as a risk factor to many neurodegenerative diseases that we know these days are really a very big burden to the public health system.

The second point is, what does that mean to the neurological disorders? We have data from a large study of about 300-plus MS patients, and we found that patients who have more progressive disease, which means they are more disabled, more in the secondary progressive or primary progressive phase, are suffering more from CCSVI.

With respect to your initial comment — and I am sorry for the long answer — we cannot say whether CCSVI was the contributing factor for the secondary progressive disease or was a consequence, and this is definitely something to be explored in longitudinal studies.

Senator Cordy: You spoke today about multi-modal imaging in order to determine whether there is CCSVI in the MS patient or non-MS patient. I heard a presentation that you gave a while ago, and you spoke during that presentation about the positive and negative studies and what you tended to find about those that were positive and those that were negative and who was publishing which studies. I wonder about those positive and negative studies. Did they in fact use multi-modal imaging, which is what you certainly were proposing today?

Dr. Zivadinov: Thank you for this question, which I think is central to this debate. As you know, the prevalence, as I mentioned, ranges between 100 and 0. It is truly amazing that nowadays, with all the advanced imaging techniques, that someone can say it is 100 and someone can say it is 0.

I think one of the key elements of the diagnosis of CCSVI is the fact that a patient or a subject has to fulfill two extra- or intracranial criteria. From my experience on thousands of examinations we did, those patients who have three or more than three criteria are really in a low 25 percentile. Most of the patients have two criteria or between one and two criteria.

risque en ce qui a trait à l'IVCC. Cela laisse entendre que les personnes dont les mouvements sont limités en raison d'un handicap, comme c'est le cas pour les personnes souffrant de troubles neurologiques, sont plus susceptibles de développer ces facteurs de risque et, par conséquent, d'avoir une IVCC.

Le problème, c'est lorsque les gens commencent à souffrir de sténose. Quelles sont les conséquences de l'IVCC pour les patients souffrant d'un trouble neurologique, qui sont plus handicapés et qui manquent de mobilité comparativement à une personne en santé?

Nos récentes études se penchent sur deux choses très différentes. Nous tentons de comprendre, chez les personnes en santé, les changements hémodynamiques et structurels du cerveau, qu'elles aient ou non une IVCC. À mon avis, cette recherche s'étirera sur des décennies et pourrait apporter des réponses importantes sur les facteurs de risque de nombreux troubles neurologiques qui constituent un énorme fardeau pour le système de santé publique.

Maintenant, quelle conséquence a l'IVCC chez les personnes souffrant de troubles neurologiques? Selon un essai d'envergure mené sur environ 300 patients atteints de SP, la prévalence d'IVCC était plus élevée chez ceux ayant une SP primaire ou secondaire progressive, et donc ceux qui sont plus handicapés.

Pour répondre à votre première question — et je suis désolé si j'ai pris beaucoup de temps avant d'y arriver —, il nous est impossible d'affirmer que l'IVCC est une des causes d'une maladie secondaire progressive ou si elle en est une conséquence. C'est certainement une chose qu'il faudra examiner davantage dans le cadre d'études longitudinales.

Le sénateur Cordy : Vous avez parlé plus tôt de l'utilisation de l'imagerie à modèles multiples pour diagnostiquer l'IVCC chez les patients atteints de SP et ceux qui n'ont pas cette maladie. Dans le cadre d'une de vos présentations précédentes, vous avez parlé des études positives et négatives, de ce qu'elles nous apprennent et de qui les publie. Ces études ont-elles été réalisées en utilisant l'imagerie à modèles multiples, cette approche que vous proposez?

Dr Zivadinov : Merci pour cette question. Je crois qu'elle est au cœur de ce débat. Comme vous le savez, puisqu'il en a déjà été question, la prévalence d'IVCC varie entre 100 et 0 p. 100, selon les sources. Avec toutes les techniques avancées d'imagerie disponibles de nos jours, il est incroyable que l'on en arrive à un tel résultat.

À mon avis, pour que le diagnostic d'IVCC soit confirmé, le patient doit absolument remplir deux critères extracrâniens ou intracrâniens. Selon tous les examens que nous avons menés, moins de 25 p. 100 des patients remplissaient trois critères ou plus. La plupart remplissent deux critères ou moins.

Criterion number two of the Doppler is the one that is looking at the intra-cranial reflux, deep cerebral brain reflux. In most of the negative studies, they report that this criterion is zero, so basically what they are left with is one positive criterion and they say there is no CCSVI. I am telling you this in very simple terms. If you look at the published papers, those that report 3 per cent or 0 per cent or 5 per cent or 16 per cent of CCSI, and you look at how many patients or how many subjects have had one or more than one positive criteria, you will see that there is between 30 to 50 per cent in all studies that have been published up to today.

I definitely disagree with many of my colleagues who are saying there is no CCSVI. Yes, there is no CCSVI in your hands as a categorical diagnosis, yes or no, but as I mentioned in my statement, this is a problem. Let me give you an example.

When you have carotid stenosis and you have blocks, you are not going to show symptoms until you have 70 per cent of the stenosis. Only when you have 70 per cent of the stenosis will you begin to show a transient ischemic attack and stroke and similar things. This is very similar, I would say, in the veins. You have certain stenosis in percentages, and it is very much more difficult to determine that in veins. We need to understand at what hemodynamic points of the stenosis there are clinically associated symptoms that could worsen the underlying disease or contribute to susceptibility of the new disease.

I would say that Doppler in expert hands is probably a very good screening tool, as we proved and reproved through multimodal imaging, but in other hands it may not be as good. In order to standardize the diagnosis, I do not think we will be able to use one imaging modality but will need to confirm what we are finding with two or three non-invasive imaging modalities. If you just do the simple MRV — magnetic resonance venography — of these veins, you will find that progressive MS patients have about 50 per cent of these veins stenosed, which definitely decreases to 25 per cent in those who are not as disabled, and we found that 15 per cent of the healthy controls have these problems on MRV.

An end-of-the-line type of diagnostic standard could be the use of what is really an extra step in science, and that is called intravascular ultrasound. We just presented at ECTRIMS the first intravascular ultrasound studies in patients with CCSVI. That means that we entered with the Doppler into the veins of MS patients and showed that there are more abnormalities than we see with the so-called gold standard catheter venography.

Le deuxième critère de l'examen par appareil d'échographie Doppler concerne le reflux intracrânien et le reflux cérébral profond. Dans la plupart des études négatives, ce critère n'est pas rempli. Donc, le patient ne remplit qu'un seul critère, et on conclut donc qu'il n'a pas d'IVCC. Je vous l'explique en termes simples. En consultant les études publiées jusqu'à maintenant, celles qui rapportent 0, 3, 5 ou 16 p. 100 de cas d'IVCC, vous remarquerez que seulement entre 30 et 50 p. 100 des patients examinés remplissaient un critère ou plus.

Je ne suis pas d'accord avec bon nombre de mes collègues qui disent qu'il n'y a pas d'IVCC. C'est vrai que c'est ce que nous apprend le diagnostic catégorique, mais comme je l'ai mentionné dans mon exposé, c'est un problème. Je vais vous donner un exemple.

La sténose et les blocages de la carotide sont asymptomatiques jusqu'à ce que le rétrécissement de la lumière atteigne 70 p. 100. Le patient risque alors de subir un accident ischémique transitoire, un accident vasculaire cérébral ou ce genre de choses. Je dirais qu'on observe un phénomène similaire dans le système veineux. La sténose touche les veines à un pourcentage donné, qui est toutefois bien plus difficile à déterminer. Nous devons comprendre quels paramètres hémodynamiques de la sténose sont associés à des symptômes cliniques qui pourraient aggraver l'affection sous-jacente ou favoriser la prédisposition à une nouvelle maladie.

L'examen Doppler constitue probablement un très bon outil de dépistage s'il est réalisé par un spécialiste, comme l'imagerie multimodale l'a démontré à maintes reprises, mais il pourrait ne pas être aussi efficace si c'est un généraliste qui le pratique. Je ne crois pas qu'il soit possible d'uniformiser la procédure diagnostique au moyen d'une seule technique d'imagerie; il faudrait plutôt confirmer les résultats à l'aide de deux ou trois techniques non invasives. Une simple phlébographie par résonance magnétique permet de constater qu'environ 50 p. 100 des veines sont sténosées chez les patients atteints d'une forme progressive de sclérose en plaques, une proportion qui diminue sans contredit à 25 p. 100 chez ceux qui sont moins malades. Aussi, la phlébographie par résonance magnétique a permis de constater que 15 p. 100 des témoins en santé ont un problème semblable.

On pourrait aussi adopter une norme diagnostique de pointe, à savoir l'utilisation d'une technique qui témoigne vraiment des progrès scientifiques, comme l'échographie intravasculaire. Nous venons de présenter au comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques, ou ECTRIMS, les premières études sur l'échographie intravasculaire chez des patients atteints d'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique, ou IVCC. Nous avons donc utilisé la technologie Doppler dans les veines de patients atteints de sclérose en plaques afin de démontrer que les anomalies sont plus fréquentes que le laisse croire la phlébographie à l'aide d'un cathéter, qui est prétendument la référence en la matière.

Many people here on the committee, and in general, have said that catheter venography is the gold standard. However, we are saying that if you do even more sensitive tests than catheter venography, such as intravascular ultrasound, you will see more.

My point is that because of the controversy that has been created and because of the tendency now to report CCSVI presence of zero, although 30 to 40 per cent of patients may be suffering with some grade of severity of their vein stenosis, I think we should assess these problems with more than one non-invasive imaging test.

Senator Eggleton: I am glad the clinical trials are getting under way here in Canada, because obviously there are some unanswered questions and doubts that need to be responded to. Hopefully those studies will help clarify a number of issues.

Dr. Laupacis, you said, in summary, that the majority of patients suffer no significant side effects from venoplasty. You said, however, that rarely there can be severe side effects, which can be fatal. During questioning by Senator Cordy, you mentioned that perhaps we are talking between 1 to 2 per cent.

The committee previously heard about some of the drugs that are prescribed for MS patients. We were also told about severe side effects with respect to those drugs, and some fatalities as well. How does this procedure compare to the drug problems that may occur, in terms of side effects, for a number of people?

Dr. Laupacis: My main comment would be that the difference between what we know about the drugs and what we know about venoplasty for CCSVI is that the drugs have been submitted to high-quality randomized trials, many times, with a couple thousand patients. There is no question that the drugs cause serious side effects. However, we know what the benefits of the drugs are, from randomized trials.

My summary of the evidence from the drugs is that none of them are a home run; none of them cure disease, but they do appear, in a subset of patients — particularly patients with relapsing-remitting disease — to provide some benefit and quality of life.

My response would be that if I knew about the side effects of the drugs and had no idea about the benefits of the drugs, I would also be saying the drugs should not be provided by the publicly funded health care system. I think where we are at now with the drugs is that we do know the benefits and risks, and patients can make their own minds up about whether they wish to take the drugs, given what we know about their benefits and side effects.

Senator Eggleton: Your closing comments seemed to indicate that you are rather negative about the possibility of this endovascular treatment for CCSVI. Are you still open-minded about this or have you decided that there will not be any great value to this particular procedure?

Nombreux sont ceux qui ont affirmé, devant le comité et ailleurs, que la phlébographie à l'aide d'un cathéter est ce qui se fait de mieux. Nous sommes toutefois d'avis que des techniques d'imagerie encore plus précises comme l'échographie intravasculaire permettent de voir encore plus clair.

En résumé, je crois qu'on ne devrait pas se limiter à une technique d'imagerie non invasive pour évaluer ce genre de problèmes, compte tenu de la controverse qui fait rage et de la tendance à ne pas signaler la présence d'IVCC alors que 30 à 40 p. 100 des patients pourraient être atteints d'une sténose veineuse à divers degrés.

Le sénateur Eggleton : Je suis ravi que des essais cliniques soient réalisés au Canada, car il reste visiblement des questions et des doutes à éclaircir. Espérons que ces études contribueront à clarifier un certain nombre d'enjeux.

Docteur Laupacis, vous avez dit dans votre exposé que la majeure partie des patients ne souffrent pas d'effets secondaires graves à la suite d'une angioplastie veineuse. Par contre, vous avez indiqué que ces effets graves, bien que rares, peuvent entraîner la mort. En réponse aux questions du sénateur Cordy, vous avez affirmé que cela peut se produire dans un ou deux pour cent des cas.

Nous avons déjà appris que certains médicaments prescrits aux patients atteints de sclérose en plaques peuvent produire des effets secondaires graves et même entraîner la mort. Dans quelle mesure les effets secondaires de la procédure sont-ils comparables à ceux des médicaments chez certains patients?

Dr Laupacis : Je dirais que la différence réside surtout dans notre connaissance de ces médicaments et de l'angioplastie veineuse dans le traitement de l'IVCC. Les médicaments ont fait l'objet de nombreux essais randomisés de qualité, qui ont été menés auprès de deux ou trois mille patients. Leurs effets secondaires graves sont indéniables, mais nous en connaissons aussi les bienfaits grâce aux essais.

En résumé, il a été prouvé qu'aucun de ces médicaments ne fait de miracles ou ne guérit la maladie. Ils semblent toutefois procurer des bienfaits et assurer une certaine qualité de vie à une sous-population de patients — surtout à ceux qui sont atteints de la forme récurrente-rémittente de la maladie.

En réponse à votre question, si j'étais au courant des effets secondaires des médicaments, mais que j'en ignorais totalement les bienfaits, je dirais aussi qu'ils ne devraient pas être prescrits par le système de soins de santé subventionné par l'État. Or, je pense que nous en connaissons suffisamment les bienfaits et les effets secondaires ou risques pour permettre aux patients de choisir eux-mêmes s'ils veulent les utiliser ou non.

Le sénateur Eggleton : Votre dernière phrase laisse entendre que vous êtes plutôt contre ce traitement endovasculaire de l'IVCC. Êtes-vous toujours ouvert à l'idée, ou avez-vous décidé que cette procédure ne sera pas vraiment profitable?

Dr. Laupacis: If you look at material I have written, I was calling for randomized trials about two to three years ago. I have been in the health care system for 25 to 30 years. I have seen things that we really hoped would work be just as good as we thought they would be, and I have seen things that we thought would work turn out to do more harm than their benefits.

I am a strong believer in the need for evidence before introducing treatment, both for patients and also, frankly, for our health care system, which is pretty strained. I would be delighted if the randomized trials showed a benefit of the treatment, and I have been at this long enough to know that often the results surprise us.

Senator Eggleton: Perhaps Dr. Zivadinov might have a further comment on that.

I would also like to know the following: We are talking about starting these trials here. Surely there have been trials in other parts of the world. Can you enlighten us in that regard?

Dr. Laupacis: Actually, there have not. As I said, there are six randomized trials under way in the world that I am aware of. Dr. Zamboni is involved in one of them, which is the largest trial, over 600 patients in Italy. This is just getting under way. There have been some trials under way in the U.S. for quite a while, and they have obviously not come to a conclusion. There are no randomized trials of treatment for CCSVI reported in the world today.

Dr. Zivadinov: Many of you may know that in Buffalo we did two trials. One was a trial with Professor Zamboni, which was published this year — this was not a randomized trial — in which we evaluated 15 patients, 7 as a delayed arm and 8 as an immediate arm. We saw some small benefits, but clearly it was not a randomized trial.

As a consequence of that, we embarked on a study called PREMise. This is a prospective, randomized, placebo-controlled trial for MS. Thirty patients have been enrolled in that study, ten patients in phase I, to test the safety and eligibility of the procedure; and then twenty patients have been randomized to the sham, which is the placebo or treatment arm. They have been followed for six months, with a vast range of assessments at one, three and six months. These data have been logged. They are under statistical analysis and will probably be known soon. I think this is the first placebo-controlled randomized trial that has been done.

I would like to bring to the attention of this committee a couple of important points regarding treatment outcomes. The studies that have been done up to today looked at self-reported quality measurements of the patients: “I feel better,” “I do not feel better.” When we talk about MS clinical trials — and I have been involved for more than 15 years in doing MS clinical trials and I am a recognized expert in doing MRI readings for the biggest phase III trials in the world — you need to have objective measures that will determine whether this treatment can decrease

Dr Laupacis : Si vous consultez mes écrits, vous constaterez que j’ai demandé ce genre d’essais randomisés il y a deux ou trois ans. J’évolue dans le système de soins de santé depuis 25 ou 30 ans. J’ai vu des traitements très prometteurs s’avérer à la hauteur de nos attentes, mais d’autres aussi qui causaient plus de préjudices que de bienfaits, au bout du compte.

Je crois fermement qu’il faut des preuves avant d’administrer une nouvelle forme de traitement, tant pour le bien des patients que pour celui du système de soins de santé, qui est franchement mis à rude épreuve. Je serais ravi que des études randomisées démontrent les bienfaits du traitement, mais je suis là depuis assez longtemps pour savoir que les résultats sont souvent surprenants.

Le sénateur Eggleton : Le Dr Zivadinov a peut-être quelque chose à ajouter.

J’aimerais aussi savoir autre chose, puisque nous discutons de la possibilité de mener ce genre d’essais. D’autres pays ont certainement réalisé des études semblables. Pourriez-vous nous éclairer à ce sujet?

Dr Laupacis : À vrai dire, aucune étude n’a été complétée à ce jour. Comme je l’ai dit, je suis au fait de six études randomisées en cours. D’ailleurs, le Dr Zamboni participe à la plus importante d’entre elles, qui touche plus de 600 patients en Italie, et qui vient d’être lancée. Les États-Unis ont commencé des essais il y a un moment déjà, mais n’en ont visiblement pas encore tiré de conclusion. À l’heure actuelle, on ne signale dans le monde aucune étude randomisée complétée sur le traitement de l’IVCC.

Dr Zivadinov : Vous êtes peut-être au courant des deux essais que nous avons réalisés à Buffalo, dont un en collaboration avec le Dr Zamboni. Les résultats ont été publiés cette année — il ne s’agit toutefois pas d’une étude randomisée. Elle portait sur 15 patients, dont 7 appartenaient au volet différé et 8 au volet immédiat. Nous avons constaté certains bienfaits, mais il ne s’agissait évidemment pas d’une étude randomisée.

Nous avons par la suite lancé PREMise, une étude prospective, randomisée et contrôlée par placebo sur la sclérose en plaques, qui a été menée auprès de 30 patients. La phase I, qui comptait 10 patients, visait à évaluer l’innocuité et l’admissibilité de la procédure. Les 20 autres patients ont ensuite été répartis de façon aléatoire entre le groupe de comparaison et le groupe de traitement. Ils ont été suivis pendant six mois et ont subi une grande variété d’examen après un, trois et six mois. Les données recueillies sont en cours d’analyse, et les résultats seront probablement dévoilés bientôt. Je pense qu’il s’agit de la toute première étude randomisée et contrôlée par placebo.

J’aimerais attirer votre attention sur deux ou trois aspects importants au sujet des résultats du traitement. Les études réalisées à ce jour examinent l’autoévaluation de la qualité de vie des patients, qui indiquent s’ils se sentent mieux ou non. Je participe à des études cliniques sur la sclérose en plaques depuis plus de 15 ans, et je suis reconnu pour avoir réalisé l’IRM dans le cadre des plus grandes études de phase III au monde. Je sais donc que les essais cliniques sur la sclérose en plaques doivent être fondés sur des critères objectifs permettant de déterminer si le traitement à l’étude

the number of relapses in MS and the number of new T2 lesions and Gad-enhancing lesions, and whether it can promote quality of life. That is what we collected in our study.

In my opinion, as I mentioned here, it is a little premature to organize the studies based on 600 or 700 patients or 1,000 patients when we do not know, in smaller placebo-controlled trials, 100 to 200 people, which are called phase I/II studies, whether there is clearly a positive sign to conduct larger randomized control trials.

Let us not forget that in any drug development, there are certain steps that you must follow. After there has been some positive sign — which I think there was, both from the patient self-reports and from open-label studies that have been done — you need to begin with phase I/II randomized controlled trials; and then, based on these results, power the studies to conduct.

Maybe through my words you did not grasp enough, but I was referring to the fact that there are treatment outcomes specific to MS — clinical MRI, quality of life — but what about treatment outcomes specific to CCSVI that might be a decrease of headaches, fatigue, and sleep disturbances? Should we create treatment outcomes to be used in these studies that will evaluate this? Let us say you do surgery on a patient with Parkinson's disease. Maybe he will improve in terms of fatigue, headaches and sleep disturbances. Therefore, I think we are really talking about two types of clinical outcomes here. One is related to MS and the other in general to CCSVI.

The Chair: Thank you.

I see Dr. Zamboni has just arrived so, as per agreement, we will turn to him. When he has completed his remarks, I will go to Senator Cordy first. She must limit her questions because I want to get to our longer list. Then I will return to the list as I have it and continue with the senators who have not asked questions.

Is that acceptable to you, colleagues?

Hon. Senators: Agreed.

The Chair: Dr. Zamboni, can you hear me?

Dr. Paolo Zamboni, Director, Vascular Diseases Center, University of Ferrara, Italy: Yes. Thank you. I am sorry.

The Chair: We know you have had a long journey just to try to get to a site today where you could join us. We thank you very much for an extraordinary effort on your behalf to be able to be with us.

As you know, we have two other witnesses with us who have presented and we have had some questioning. We agreed that once you arrived, we would turn to you to make your presentation. We have copies of the presentation that you provided. Therefore, I would now like to turn to you to present.

permet d'améliorer la qualité de vie du patient tout en réduisant son risque de rechutes et d'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 et favorisant le GAD. Voilà les données que nous avons recueillies dans le cadre de notre étude.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, il serait selon moi un peu prématuré de mener une étude auprès de 600, de 700 ou de 1 000 patients puisque des études de phase I et II plus modestes, contrôlées par placebo et menées auprès de 100 à 200 personnes n'ont pas démontré clairement le bien-fondé d'une étude randomisée et contrôlée plus importante.

N'oublions pas qu'il faut suivre certaines étapes lors du développement de tout médicament. Je pense que l'autoévaluation des patients et les essais ouverts ont présenté des signes positifs. Il faut ensuite réaliser des essais randomisés et contrôlés de phases I et II. Ce sont les résultats qui dicteront les études subséquentes à mener.

Vous n'avez peut-être pas saisi, mais je voulais dire que les résultats du traitement de la sclérose en plaques sont connus — ils sont liés à l'IRM et à la qualité de vie, mais qu'en est-il de l'IVCC? Cherche-t-on à diminuer les maux de tête, la fatigue et les troubles du sommeil? Les études devraient-elles évaluer ce genre de résultats de traitement? Par exemple, une opération chirurgicale sur un patient atteint de la maladie de Parkinson pourrait réduire sa fatigue, ses maux de tête et ses troubles du sommeil. Je crois donc qu'il existe deux types de résultats cliniques : un qui soit lié à la sclérose en plaques et l'autre, à l'IVCC en général.

Le président : Merci.

Le Dr Zamboni vient d'arriver. Comme nous l'avons convenu, nous allons lui laisser la parole. Lorsqu'il aura terminé son exposé, je laisserai d'abord la parole au sénateur Cordy, qui devra limiter ses questions puisque nous utiliserons la longue liste. Je reviendrai ensuite à la liste actuelle, puis je laisserai la parole aux sénateurs qui n'ont pas encore posé de question.

Êtes-vous d'accord?

Des voix : Oui.

Le président : M'entendez-vous, docteur Zamboni?

Dr Paolo Zamboni, directeur, Centre des maladies vasculaires, Université de Ferrara, Italie : Oui, merci. Veuillez m'excuser.

Le président : Nous savons que vous avez fait beaucoup de chemin pour trouver un endroit à partir duquel vous pourriez communiquer avec nous aujourd'hui. Nous vous remercions infiniment d'avoir fait des pieds et des mains pour nous parler.

Comme vous le savez, deux autres témoins ont présenté un exposé puis ont répondu à un certain nombre de questions. Nous avons convenu de vous laisser prononcer votre exposé dès votre arrivée. Nous avons en main le texte que vous nous avez fait parvenir. Je vous laisse donc la parole sans plus tarder.

Dr. Zamboni: Thank you very much. I tried to focus some points. However, in my opinion, it is very important to encourage further studies on CCSVI pathology. One of the points is that there is someone who questions the existence of stenosis or significant stenosis in veins.

However, in my opinion, the benchmark in medicine is still histology and pathology, so we have now two different studies. The former was of gross anatomy done in Cleveland, Ohio, showing clearly that there is in people who die with MS a significant number of intraluminal obstacles found, macroscopically, in their jugular veins with respect to controls. The latter, based on histology, clearly shows us that there is a marker in the vein wall that is tied with type III collagen that is much more represented in people with CCSVI with respect to specimens coming from people without problem of CCSVI.

This is a very important point. Also, the last study clearly showed that there is no T lymphocyte infiltration in the jugular wall, so it cannot be an epiphenomenon of autoimmune reaction linked to MS.

However, this kind of venous malformation seems to be completely independent. The inflammatory markers are equally distributed in tissue coming from CCSVI and in tissue coming from controls.

Also, science is increasing evidence of genetic markers. There is a study showing clearly that on chromosome 6, very close to the HLA loci showing susceptibility to MS, there are a number of mutations and the number of mutations is linearly related to the chance of developing malformation in the veins. This is very interesting because also shows us that HLA genes are not linked exclusively to immunity but also to angiogenesis and to several other regulatory functions.

There is a study coming from Buffalo — a very large one — showing specific environmental factors linked to CCSVI. They found clearly the presence of heart disease, especially heart murmurs, stories of infection and irritable bowel syndrome linked to the presence of CCSVI.

Thus, there is a lot of accumulating evidence showing how CCSVI is something to be inserted in the current nosography in medicine.

Showing the epidemiology, one of the major problems is linked to Doppler sonography because our initial proposal to establish criteria based on quality Doppler sonography subsequently demonstrated some problems. There are a lot of confirmatory but also not confirmatory studies linked with the operator dependency and the training dependency of this kind of system.

I think that now the majority of people who are interested in CCSVI actually are more oriented in considering multi-modalities for diagnosis of CCSVI, including Doppler, MRV, and venography.

Dr Zamboni : Merci beaucoup. J'ai essayé de mettre l'accent sur certains éléments. Je crois toutefois qu'il est essentiel de favoriser la réalisation d'études additionnelles sur l'IVCC. En fait, certains remettent en question l'existence de la sténose ou d'une sténose significative du système veineux.

Puisque je suis d'avis que l'histologie et la pathologie servent encore de référence en médecine, examinons deux études différentes. La première, qui a été réalisée à Cleveland, en Ohio, et qui portait sur l'anatomie macroscopique, a démontré clairement la présence d'une quantité significative d'obstacles intraluminaux de taille macroscopique dans la veine jugulaire des patients décédés de la sclérose en plaques, comparativement au groupe témoin. L'autre étude, basée sur l'histologie, révèle clairement que les patients atteints d'IVCC présentent bien plus souvent un marqueur de la paroi veineuse lié au collagène de type III que le groupe témoin, composé de patients sans problèmes d'IVCC.

C'est très important. De plus, la dernière étude a mis en évidence l'absence d'infiltration du lymphocyte T dans la paroi de la jugulaire; il ne s'agit donc pas d'un épiphénomène de réaction auto-immune lié à la sclérose en plaques.

Ce genre de malformation veineuse semble donc totalement indépendante. En effet, les tissus des patients atteints d'IVCC présentent une proportion de marqueurs d'inflammation équivalente à ceux du groupe témoin.

Par ailleurs, la science progresse au sujet des marqueurs génétiques. Une étude montre clairement que le sixième chromosome peut être porteur de plusieurs mutations très près du site du système HLA, qu'on associe à une prédisposition à la sclérose en plaques, et que le nombre de mutations est directement proportionnel au risque de malformation des veines. C'est très intéressant, car nous apprenons ainsi que les gènes du système HLA ne commandent pas exclusivement le système immunitaire, mais aussi l'angiogenèse et d'autres fonctions régulatrices.

Par ailleurs, une vaste étude réalisée à Buffalo a établi un rapport entre certains facteurs environnementaux et l'IVCC. Les chercheurs ont découvert un lien évident entre l'IVCC et la présence d'infections, du syndrome du côlon irritable et de maladies du cœur, surtout le souffle cardiaque.

Ainsi, les preuves voulant que l'IVCC ait sa place dans la nosographie actuelle ne cessent de s'accumuler.

L'échographie Doppler constitue un des principaux obstacles à la collecte de données épidémiologiques. Nous avons d'abord voulu définir des critères fondés sur un examen de qualité, ce qui a mis d'autres problèmes en lumière. La formation et les compétences de celui qui manipule l'appareil semblent influencer les résultats, ce qui a été confirmé ou non par bien des études.

Je pense que la majorité de ceux qui s'intéressent à l'IVCC privilégient désormais les méthodes diagnostiques multimodales, y compris l'examen Doppler, l'IRM et la phlébographie.

What I show also is something related, for example, to the recent COSMO study. It is a very large blinded study by using ultrasound and showing no CCSVI in MS and normal people with very different rates with respect to what is normally published.

The problem is that 90 per cent of CCSVI recording found at the peripheral centres were cancelled at the central level by three independent lectures. Therefore, this kind of study does not replicate our seminal study, because we found CCSVI by comparing colour Doppler and catheter venography. The latter gold standard technique was in agreement with Doppler sonography. It shows both a hemodynamic problem and morphological problem.

In this COSMO study, we have colour Doppler performed blinded at the peripheral level, not versus venography but versus central lectures. Ninety per cent of false positives indicated our methodology was not followed or probably our methodology is not reproducible, but this did not prove the absence of CCSVI. However, there are many other studies that show significant CCSVI prevalence in MS and good reproducibility of Doppler when proper attention to sonographer training was given.

We propose a more objective, non-invasive, cost-effective system for screening CCSVI. This system needs to ameliorate the evidence by using a multi-centre trial. This kind of system is a cervical plethysmography system capable to detect the venous outflow by changing posture. It is a very objective, simple method and really cost effective with a concordant rate with other methodologies of 84 per cent. The Italian Ministry of Health funded a further study to verify the potentiality and reproducibility of cervical plethysmography in CCSVI diagnosis versus MRV and colour Doppler in a multi-centric fashion.

Catheter venography is of course invasive and is probably not the gold standard, but it is the best we have now. A study by using catheter venography clearly shows a rate often greater than 90 per cent of CCSVI prevalence in MS. Studies were published from eight different countries. It is very impressive the number of abnormalities seen by catheter venography. It is probably a more objective although debatable system.

MRV is non-invasive but is unfortunately a low-sensitivity system. Now it seems to be more useful, not in imaging but in flow detection. It is very interesting because it is an objective measurement by two-dimensional magnetic resonance imaging and flow measurement. Flow measurement especially seems to be a very sensitive system to elucidate the presence of CCSVI. I think a good strategy could be to use screening like cervical plethysmography and, after that, to confirm CCSVI by using

J'aimerais aussi vous parler de la récente étude COSMO. Cette très vaste étude réalisée en aveugle faisant appel à l'ultrason n'a pas révélé la présence d'IVCC chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez le groupe témoin. Les taux étaient très différents des données qui sont publiées normalement.

Le problème, c'est que 90 p. 100 des cas d'IVCC découverts dans les centres périphériques ont été rejetés au centre principal à la suite de trois interprétations indépendantes des résultats. Ce genre d'étude ne reflète donc en rien notre étude révolutionnaire, car nous avons détecté la présence d'IVCC en comparant les résultats du Doppler couleur et de la phlébographie à l'aide d'un cathéter. Cette technique nec plus ultra a donc confirmé les résultats de l'échographie Doppler, c'est-à-dire la présence d'un problème hémodynamique et morphologique.

Dans l'étude COSMO, les centres périphériques ont réalisé le Doppler couleur en aveugle, mais ce sont des spécialistes centralisés qui en ont validé les résultats plutôt que de les comparer à la phlébographie. Ces 90 p. 100 de résultats faussement positifs démontrent que notre méthodologie n'a pas été suivie ou qu'elle n'est peut-être pas reproductible, mais ils ne confirment certainement pas l'absence d'IVCC. En fait, bien d'autres études ont démontré une forte prévalence d'IVCC chez les patients atteints de sclérose en plaques et attestent que l'examen Doppler peut être reproduit lorsqu'on porte suffisamment d'attention à la formation de l'échographiste.

Ce que nous proposons, c'est un système de dépistage de l'IVCC qui soit objectif, non invasif et rentable. Il faut réaliser un essai multicentrique afin d'avoir plus de données sur le système. Il s'agit de faire appel à la pléthysmographie cervicale afin d'évaluer la circulation sanguine des veines dans différentes postures. Cette méthode est vraiment objective, simple et rentable, et ses résultats concordent dans 84 p. 100 des cas avec ceux des autres techniques. Le ministère italien de la Santé a financé une autre étude multicentrique visant à vérifier la potentialité et la reproductibilité de la pléthysmographie cervicale dans le diagnostic de l'IVCC comparativement à la phlébographie par résonance magnétique et au Doppler couleur.

Bien sûr, la phlébographie par l'introduction d'un cathéter est un procédé invasif et ce n'est probablement pas le modèle idéal, mais c'est la meilleure méthode dont nous disposons actuellement. Une étude qui utilisait la phlébographie par l'introduction d'un cathéter a montré que l'IVCC est présente dans plus de 90 p. 100 des cas de SP. Huit pays ont publié des études à ce sujet. Le nombre d'anomalies vues au moyen de la phlébographie par l'introduction d'un cathéter est très impressionnant. Il s'agit probablement d'un procédé plus objectif, quoique discutable.

La phlébographie par résonance magnétique est un procédé non invasif, mais malheureusement peu sensible. Il semble être plus utile non pour l'imagerie, mais pour la détection du débit. C'est très intéressant parce qu'il s'agit d'une mesure objective faite au moyen d'imagerie par résonance magnétique bidimensionnelle et de débitométrie. La débitométrie surtout semble être un moyen très efficace de déceler la présence de l'IVCC. Une bonne stratégie, selon moi, consisterait à utiliser une méthode de dépistage comme la

multi-modalities, MRV, colour Doppler and also catheter venography just in case. This could be the future agenda in CCSVI diagnosis. Cervical plethysmography is a very promising technique and also gives us the opportunity to measure something that can be corrected by surgery or endovascular procedure and can be monitored easily in the future.

The last step of a national strategy is to properly investigate the safety and the effectiveness of the CCSVI treatment. In my opinion, we have, of course, very little data in this field because we have simple observational or case controlled studies, very limited in number. Now we have four ongoing or concluded double blinded clinical trials. One is PREMise, and that probably would be mentioned by Dr. Zivadinov. Now we are recruiting patients in a very large double blinded controlled study in Italy, completely funded with public funds. This study has a strong methodology because we objectively investigate the physical performance and also the mental performance of people at baseline and along the follow-up.

There are also other studies with this kind of design and we think this is for sure the path to follow in order to accumulate evidence about the possibility to improve the life condition of MS sufferers by adding also a solution to the venous problem.

There is also increasing evidence that these kinds of procedures may change something in brain pathophysiology, especially in brain perfusion and in cerebrospinal fluid flow. These are important points, but I think that Dr. Zivadinov is probably the most competent investigator to refer to regarding this emerging evidence.

Thank you very much.

The Chair: Thank you very much, Dr. Zamboni.

As per our agreement, I will get Senator Cordy to ask a key question, and then I will move to our colleagues and come back to her at the end if she has more questions.

Senator Cordy: Dr. Zamboni, there has been a lot of resistance to your theory. Could you briefly tell us about that and who leads this resistance? Secondly, at our last meeting of this committee dealing with Bill S-204, we talked about the Comi study funded by the MS society of Italy. I know that you opted out of that study. You left that study, and I wondered if you could give us your reasons for not being part of that study.

Dr. Zamboni: Regarding the second question, I decided to abandon the committee because there was no agreement between the researchers about the training of the people chosen for investigating the MS and the other controls. I asked simply to train the people because the main investigators were also not very expert in this kind of colour Doppler investigation, but there was no possibility to change the design of Comi and of our national

pléthysmographie cervicale, puis de confirmer l'IVCC au moyen d'une combinaison de procédés : la phlébographie par résonance magnétique, l'échographie Doppler et aussi la phlébographie par l'introduction d'un cathéter, au cas où. Cela pourrait être l'avenir du diagnostic de l'IVCC. La pléthysmographie cervicale est une technique très prometteuse qui nous permet également de mesurer quelque chose qui peut être corrigé par intervention chirurgicale ou endovasculaire et qui peut être facilement suivi par la suite.

La dernière étape d'une stratégie nationale est de bien évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement de l'IVCC. Selon moi, nous avons, bien sûr, très peu de données en la matière, car nous disposons d'un nombre très limité d'études simples d'observation ou cas-témoins. Quatre essais cliniques à double insu sont actuellement en cours ou viennent de prendre fin. L'un d'entre eux est l'étude PREMise; le Dr Zivadinov vous en parlera probablement. En Italie, nous recrutons actuellement des patients pour une vaste étude comparative à double insu financée entièrement par des fonds publics. Les méthodes employées dans le cadre de cette étude sont rigoureuses, car nous examinons de manière objective les résultats physiques et mentaux des gens au départ et tout au long du suivi.

D'autres études utilisent le même modèle, et nous sommes convaincus que c'est la méthode à suivre pour recueillir des preuves sur la possibilité d'améliorer les conditions de vie des personnes atteintes de SP, tout en réglant les troubles veineux.

De plus en plus de preuves montrent également que les procédures de ce genre modifient peut-être la physiopathologie du cerveau, surtout par rapport au débit cérébral et à la circulation du liquide céphalorachidien. Ce sont des points importants, mais le Dr Zivadinov est probablement le chercheur le plus compétent à interroger au sujet de ces nouvelles découvertes.

Merci beaucoup.

Le président : Merci beaucoup, docteur Zamboni.

Comme convenu, le sénateur Cordy va poser une question clé. Je passerai ensuite à nos collègues, puis je redonnerai la parole au sénateur Cordy dans le cas où elle aurait d'autres questions.

Le sénateur Cordy : Docteur Zamboni, votre théorie a rencontré beaucoup de résistance. Pouvez-vous nous parler brièvement de cette résistance et des personnes qui en sont à la tête? Aussi, lors de la dernière séance de notre comité au sujet du projet de loi S-204, nous avons parlé de l'étude du professeur Comi financée par la société de la SP d'Italie. Je sais que vous avez choisi de ne pas participer à cette étude. Pouvez-vous nous dire pourquoi vous vous en êtes retiré?

Dr Zamboni : Pour répondre à votre deuxième question, j'ai décidé de quitter le comité parce que les chercheurs ne s'entendaient pas sur la formation des gens choisis pour étudier la SP et les autres facteurs. J'ai simplement demandé de former les gens parce que les chercheurs principaux n'étaient pas non plus vraiment spécialisés dans ce type d'examen par échographie Doppler, mais il n'était pas possible de changer le modèle de

MS society. I was very disappointed about that and also very sorry, but there was no possibility to change the decision to be the main trainer of the investigators.

I was also present at the initial training sessions, and I was completely not in agreement with the concept and the system of interpretation of the colour Doppler findings. Therefore, there was no agreement between me and between the main sonographers of this kind of study about the interpretation of the findings, and this is very clearly depicted in a recent statement of a European neurosonology society where their interpretation of duplex findings in investigating CCSVI is completely different from what was proposed by me. For instance, my proposal was in agreement with the experts of seven different international vascular societies who participated in a consensus conference.

I think that this is a major controversial point because duplex probably is not the best system to investigate people with MS in order to collect reliable epidemiological data because it is operator and training dependent. This is, to answer the first question, probably the main point of the controversy, namely, that duplex is not a good system. There are variable and controversial results, and this obviously shadows the presence of CCSVI in MS or not.

The Chair: Thank you very much.

I will now turn to my list, and we will start with Senator Seidman to, be followed by Senator Merchant.

Senator Seidman: Thank you so much to all of you for appearing before us today. Your knowledge and experience is invaluable to us as we study this proposed legislation.

When Senator Cordy testified before this committee, she told us that about 75,000 Canadians live with multiple sclerosis and that each year an additional 1,000 are diagnosed. This is an extremely cruel disease that disproportionately affects Canadians, and we all want the same thing — the best scientific evidence upon which medical decisions can be based. This is what Canadians expect and what they deserve.

In Canada, we are about to begin the recruitment of patients to participate in a phase I/II controlled double blinded clinical trial to test the safety and efficacy of CCSVI. This clinical trial will involve 100 MS patients with the intention to carry out the trial in four different sites. Therefore, as we move forward with our own trials in Canada, there continue to be a number of voices of caution raised both internationally and here at home.

For example, the Multiple Sclerosis International Federation recently released this statement:

The risks and benefits of procedures to treat CCSVI have not been established by properly controlled clinical trials. Unless and until strong supportive evidence is produced,

l'étude du professeur Comi et de notre société nationale de la SP. J'étais très désolé de devoir me retirer du projet, mais il était impossible de changer la décision pour devenir le formateur principal des chercheurs.

J'ai aussi assisté aux premières séances de formation et je n'approuvais pas du tout le modèle et la méthode employés pour interpréter les résultats des échographies Doppler. Ainsi, les technologues en échographie principaux de l'étude et moi ne nous entendions pas sur l'interprétation des conclusions. Ce fait ressort clairement d'une déclaration émise récemment par une société de neurosonologie européenne qui interprète les résultats des examens d'ultrasonographie duplex liés à l'IVCC d'une manière qui diffère fortement de celle que je propose. Ma proposition concorde avec l'avis des spécialistes de sept sociétés vasculaires internationales qui ont participé à une conférence de consensus.

Je pense que c'est là un point très controversé parce que le mode duplex n'est probablement pas la meilleure méthode à employer pour recueillir des données épidémiologiques sur les personnes atteintes de SP puisqu'elle dépend du technologue et de la formation reçue. Pour répondre à votre première question, la résistance provient probablement surtout de là, du fait que l'ultrasonographie duplex n'est pas une bonne méthode. Les résultats sont variables et discutables, ce qui met évidemment en doute le lien entre l'IVCC et la SP.

Le président : Merci beaucoup.

Je prends maintenant ma liste. Nous allons commencer par le sénateur Seidman. Elle sera suivie du sénateur Merchant.

Le sénateur Seidman : Merci beaucoup à vous tous d'être ici aujourd'hui. Vos connaissances et votre expérience précieuses contribueront énormément à notre étude du projet de loi.

Quand le sénateur Cordy a témoigné devant le comité, elle nous a dit qu'environ 75 000 Canadiens sont atteints de sclérose en plaques et que, chaque année, 1 000 autres personnes reçoivent ce diagnostic. Il s'agit d'une maladie extrêmement cruelle qui touche un nombre disproportionné de Canadiens, et nous voulons tous la même chose : les meilleures preuves scientifiques sur lesquelles fonder les décisions médicales. C'est ce à quoi les Canadiens s'attendent et ce qu'ils méritent.

Au Canada, nous allons bientôt commencer à recruter des patients pour un essai clinique comparatif à double insu et en deux étapes visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement de l'IVCC. Cent patients atteints de SP participeront à cet essai clinique, qui devrait être mené à quatre endroits différents. Ainsi, comme nous nous préparons à faire nos propres essais au Canada, de nombreux avertissements continuent à se faire entendre, tant à l'échelle internationale qu'au pays.

Par exemple, la Fédération internationale de la sclérose en plaques a publié récemment la déclaration suivante :

Les risques et les bienfaits des procédures employées pour traiter l'IVCC n'ont pas été montrés par des essais cliniques bien contrôlés. D'ici à ce que des preuves convaincantes à

and until the risks of treatment are thoroughly assessed, any procedures to mechanically correct the purported problem outside of a clinical trial are not recommended.

I would appreciate your comments on this statement. More specifically, what role do clinical trials play in clarifying our understanding and in ultimately giving MS patients the answers they deserve? For all of us, and our listening audience, who may not fully understand the scientific credentials of clinical trials, might you explain why you both stress the critical importance of doing clinical trials? I am referring here to Dr. Zivadinov and Dr. Laupacis whom we both heard before Dr. Zamboni arrived. In fact, in your presentation, Dr. Zivadinov, you stated that CCSVI intervention should be restricted to blinded, randomized and controlled clinical trials that will establish the safety and efficacy of these procedures, and you went on and said that given the current state of knowledge, there is no role for endovascular treatment of CCSVI in MS patients outside of approved clinical trials.

In this very long-winded way, I am asking you to help everyone, all of us here and our listeners, understand the importance of clinical trials. What do clinical trials offer us? What is the methodology that clinical trials offer us that is different than anything else, and why can we expect the kind of results we are all hoping for?

The Chair: I will go to Dr. Zivadinov and then to Dr. Laupacis.

That question could be answered in a three-hour seminar. However, I would ask you both to constrain the extent of the answer but still try to convey the correct answer.

Dr. Zivadinov: In a blind treatment trial placebo control group, it is state-of-the-art how we determine the efficacy of any drug or procedure and whether it is good. In terms of MS, primary, secondary and tertiary end-points have been established in control randomized trials. Usually the primary end-points are delay of disability over two years. Second end-points are the number of relapses that occur over two years, or the number of new T2 Gadolinium-enhancing lesions. Another very important end-point in clinical trials in MS is development of brain atrophy. These four outcomes are a kind of essence of conducting clinical trials in MS.

As you probably know from what has been said today and in the past, in not one study on CCSVI evaluated until today, except maybe our study with Professor Zamboni, for which these end-points were not randomized and blinded, was quality of life assessed, which, I concur, is a very important point for MS patients. However, it is only a tertiary end-point in clinical trials. We must understand whether CCSVI is a treatment that will help disease modification or is it a symptomatology treatment for headache, fatigue, sleep disturbances, et cetera. Once we

l'appui du traitement soient produites et à ce que les risques du traitement soient évalués à fond, il n'est pas recommandé d'effectuer toute procédure visant à corriger mécaniquement le trouble supposé en dehors d'un essai clinique.

J'aimerais vous entendre sur cette déclaration. Plus précisément, comment les essais cliniques contribuent-ils à notre compréhension et comment permettent-ils de donner aux patients atteints de sclérose en plaques les réponses qu'ils méritent? Les gens qui nous écoutent et nous ne comprenons peut-être pas la valeur scientifique des essais cliniques; pouvez-vous donc nous expliquer pourquoi vous insistez tous les deux sur l'importance majeure de mener des essais cliniques? Je m'adresse aux Drs Zivadinov et Laupacis, que nous avons entendus avant que le Dr Zamboni arrive. De fait, durant votre déclaration, docteur Zivadinov, vous avez dit que le traitement de l'IVCC devrait être limité à des essais cliniques comparatifs, aléatoires et à l'insu qui établiront l'innocuité et l'efficacité de ces procédures. Vous avez également ajouté que dans l'état actuel des connaissances, on ne devrait pas procéder au traitement endovasculaire de l'IVCC chez les personnes atteintes de SP en dehors d'essais cliniques approuvés.

Pour aller droit au but, je vous demande de nous aider, nous et les gens qui nous écoutent, à comprendre l'importance des essais cliniques. Qu'est-ce que les essais cliniques nous offrent? Qu'est-ce qui rend les méthodes employées pour les mener uniques, et pourquoi pouvons-nous nous attendre à obtenir les résultats que nous voulons tous?

Le président : Le Dr Zivadinov d'abord, puis le Dr Laupacis.

On pourrait prendre un séminaire de trois heures pour répondre à cette question. Toutefois, je vous demanderais à tous deux de limiter l'étendue de votre réponse, tout en tentant d'être exacts.

Dr Zivadinov : Dans le cadre d'un essai à l'insu mené avec un groupe témoin qui reçoit un traitement placebo, on emploie des techniques de pointe pour évaluer l'efficacité d'un médicament ou d'une procédure. Par rapport à la SP, des critères d'évaluation primaires, secondaires et tertiaires ont été établis pour les essais aléatoires comparatifs. Habituellement, le critère d'évaluation primaire est le sursis de la maladie sur deux ans. Les critères d'évaluation secondaires sont le nombre de rechutes qui se produisent sur deux ans, ou le nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium en T2. Un autre critère d'évaluation très important pour les essais cliniques liés à la SP est le développement de l'atrophie du cerveau. Ces quatre résultats se trouvent au cœur des essais cliniques en matière de SP.

Comme ce que vous avez entendu aujourd'hui et par le passé vous l'ont sûrement appris, aucune étude sur l'IVCC menée jusqu'à aujourd'hui — sauf peut-être celle que nous avons faite avec le Dr Zamboni, qui n'était ni aléatoire ni faite à l'insu — ne s'est penchée sur la qualité de vie, qui, comme vous l'avez dit, est une question très importante pour les patients atteints de SP. Toutefois, il s'agit seulement d'un critère d'évaluation tertiaire dans les essais cliniques. Nous devons déterminer si le traitement de l'IVCC aide à gérer la maladie ou les symptômes de la maladie,

determine that, we need to understand whether the risk is worthy of the treatment to improve the headache, fatigue, sleep disturbances for quality of life, if it has no effect on disease modification. This is the essence of the problem.

Dr. Laupacis: I would address the question in two ways. The first one is: Why do a randomized trial? You very eloquently described the very dire situation in which many patients with multiple sclerosis find themselves and their families. There is, therefore, an understandable wish on the part of patients and the physicians that treatment them when they get a treatment to think and hope it will work. Therefore, there is a placebo effect, not only in the treatment of multiple sclerosis but also in almost any disorder. If a patient gets something that they think will work, a few of them, on average, feel that it does work. If you gave them a placebo, or in this case a sham venoplasty, you might show the same benefit.

The second thing with multiple sclerosis with the subset that has relapsing remitting disease is that some of the patients after a relapse will get better spontaneously. If they had a venoplasty around the time they were spontaneously getting better, they might think it was due to the venoplasty. Obviously, that is not an issue with people with progressive MS.

To summarize, in terms of knowing for sure whether any benefit that is reported is due to the treatment, you need to have a randomized trial. Some people see that as a way of slowing down access to the CCSVI treatment. However, if well done randomized trials show that venoplasty actually improves any of the outcomes that Dr. Zivadinov talked about, whether quality of life or MRI, then that would markedly increase the chance that people would say, as he just said, that patients should be able to weigh the risks and benefits and decide whether they want the treatment.

I do not think we should be Canadian-centric. If Dr. Zamboni and his colleagues in two years report their Italian study before ours in Canada is done, we should accept all high quality evidence from around the world. One great thing would be if the people who are doing the various trials would collect information on the same outcome measures so that the results of those trials can then be combined when they are done. My final comment is that almost never does one trial answer all questions that one wants to have answered. Being able to combine the results of the studies, once they are reported, would be incredibly helpful.

The Chair: Dr. Zamboni, do you have anything to add to the comments on this specific question?

Dr. Zamboni: Yes. The last point is very important because probably in the trials we needed to use comparable measures. For instance, Dr. Zivadinov mentioned T1 and T2 active lesions or the number and volume of new T2 lesions by MRI. This is clearly something that can be done in a trial. Also, we developed an interesting system to get a picture of a disease. It is based on five physical functions that can be measured objectively by

comme les maux de tête, la fatigue et les troubles du sommeil. Une fois la réponse à cette question trouvée, nous devons déterminer si l'amélioration de la qualité de vie qui découle du soulagement des maux de tête, de la fatigue et des troubles du sommeil vaut les risques associés au traitement, dans le cas où le traitement n'aide pas à gérer la maladie. C'est le fond du problème.

Dr Laupacis : Je répondrais en deux temps. Premièrement, pourquoi faire un essai aléatoire? Vous avez décrit avec éloquence la situation très difficile des patients atteints de sclérose en plaques et de leur famille. On peut donc comprendre pourquoi, quand un patient reçoit un traitement, lui et son médecin pensent et espèrent qu'il va fonctionner. Il y a donc un effet placebo, et ce, non seulement avec la sclérose en plaques, mais aussi avec presque toutes les maladies. En moyenne, quelques-uns des patients qui croient que le traitement reçu va fonctionner sentent qu'il fonctionne. Le bienfait signalé peut être le même s'ils ont reçu un placebo, dans ce cas-ci une phléboplastie placebo.

Deuxièmement, certains patients atteints de sclérose en plaques rémittente commencent à se sentir mieux spontanément après une rechute. S'ils ont subi une phléboplastie en même temps qu'ils ont commencé à se sentir mieux, ils peuvent penser que c'est grâce au traitement que leur état s'est amélioré. Bien sûr, cela ne s'applique pas aux personnes atteintes de sclérose en plaques progressive.

En résumé, pour confirmer que les bienfaits signalés sont le résultat du traitement, il faut procéder à un essai aléatoire. Selon certains, cela ralentit l'accès au traitement de l'IVCC. Toutefois, si des essais aléatoires bien menés montrent que la phléboplastie améliore vraiment les résultats que le Dr Zivadinov a mentionnés, que ce soit sur le plan de la qualité de vie ou de l'IRM, il deviendra beaucoup plus probable que les gens diront, comme il vient de le faire, que les patients devraient être en mesure de peser le pour et le contre et de décider de recevoir ou non le traitement.

Je ne pense pas que nous devrions adopter une approche centrée sur le Canada. Si, dans deux ans, le Dr Zamboni et ses collègues publient leur étude italienne avant que celle du Canada soit terminée, nous devrions accepter toutes les preuves de qualité provenant de partout dans le monde. Ce serait formidable que les gens qui font les différents essais recueillent des renseignements sur les mêmes mesures des résultats afin qu'il soit possible de combiner tous les résultats une fois les essais terminés. Enfin, j'aimerais dire qu'il est extrêmement rare qu'un essai réponde à toutes les questions posées. Le fait de pouvoir réunir les résultats des études, une fois qu'ils sont publiés, aiderait énormément.

Le président : Docteur Zamboni, avez-vous quelque chose à ajouter?

Dr Zamboni : Oui. Le dernier point soulevé est très important, car nous aurions probablement dû utiliser des mesures comparables dans tous les essais. Par exemple, le Dr Zivadinov a mentionné les lésions actives en T1 et T2, ou le nombre et le volume de nouvelles lésions en T2 détectées par IRM. C'est évidemment quelque chose qui peut être examiné dans le cadre d'un essai. Aussi, nous avons mis au point une méthode intéressante pour dresser le portrait de la

instrument. This is a very important methodology that can be shared with other clinical trials. This is very important because it has to compare by meta-analytic system the different results in the different double blinded, randomized control trials.

Senator Merchant: Dr. Zivadinov, is there a difference in the results of studies depending on whether the study is done by a vascular specialist or by a neurologist?

Dr. Zivadinov: There is a difference. Most studies done by neurologists have been negative so far. Most studies done by the vascular surgeons have been positive so far. You can look at that in a different way: Where the studies have been published, most of the radiological vascular journals are reporting positive findings and most of the neurological journals are reporting negative findings. Why is that? I do not know, but I strongly believe that every scientist and researcher is truly reporting the findings that they collect and that there is no bias at any level.

Whether vascular surgeons, as Professor Zamboni previously mentioned, are more familiar with the vascular system may be one of the reasons. That is why they are finding more objective anomalies than those who probably did not look at that before, like the neurologists, especially with respect to the venous system. As you know, before we started this work, we felt that it was very important to contact Professor Zamboni. We went through numerous training sessions. In some media coverage, I was categorized as being Zamboni-biased. I thought it was important to learn what other people know, and then go forward and create a large study to apply all these techniques in a multi-modal way.

One more thing: If CCSVI is true, there is no way that it will not be confirmed because the amount of information coming from 15 different modalities is pointing to the same point. That is what you want if the condition is real. In our hands, outcomes that we are using are pointing to the existence of this condition. Now, whether it is severe or mild depends on the different subjects you are looking at, but it probably exists in many people.

Senator Merchant: Dr. Zamboni, Dr. Laupacis said something before you were here. He said that after venoplasty, the narrowing reoccurs in the months after the treatment in a considerable number of patients, between 30 and 45 per cent. This is an important limitation to the procedure.

Dr. Zamboni: This is true. In our first study, we tried to investigate the possibility of restoring the flow by a simple, conservative and safe methodology, which is venous angioplasty by balloon. Probably there are some presentations on the CCSVI condition where this kind of very simple procedure probably does not work properly, leading to the recurrence of CCSVI. In the case of future randomized control trials, my recommendation

maladie. Elle est fondée sur cinq fonctions physiques qui peuvent être mesurées objectivement au moyen d'un instrument. Il s'agit d'une très bonne méthode qui peut être utilisée dans d'autres essais cliniques. C'est très important parce qu'il faut comparer par méta-analyse les différents résultats des divers essais comparatifs aléatoires à double insu.

Le sénateur Merchant : Docteur Zivadinov, les résultats des études menées par des spécialistes vasculaires différent-ils de ceux des essais faits par des neurologues?

Dr Zivadinov : Oui. Jusqu'à maintenant, la plupart des essais menés par des neurologues ont été négatifs, tandis que la majorité de ceux faits par des chirurgiens vasculaires ont été positifs. On peut envisager la question sous un autre angle : dans les cas où les études ont été publiées, la majorité des revues axées sur la radiologie vasculaire rapportent des conclusions positives, alors que la plupart des revues neurologiques rendent compte de conclusions négatives. Pourquoi? Je l'ignore, mais je suis convaincu que tous les scientifiques et les chercheurs rapportent fidèlement les résultats qu'ils observent, sans aucun parti pris.

La possibilité que les chirurgiens vasculaires, comme le Dr Zamboni l'a déjà dit, connaissent mieux le système vasculaire fait peut-être partie de l'explication. C'est pour cette raison qu'ils trouvent un plus grand nombre d'anomalies objectives que ceux qui ne se sont probablement jamais penchés là-dessus, comme les neurologues, surtout en ce qui touche le système veineux. Comme vous le savez, nous trouvions très important de communiquer avec le Dr Zamboni avant de commencer notre travail. Nous avons suivi nombre de séances de formation. Certains médias ont dit que j'avais un parti pris pour le Dr Zamboni. Or, à mon avis, il était important d'apprendre ce que les autres savaient, puis de partir de ce point-là pour créer une vaste étude qui utilise toutes les méthodes de façon multimodale.

Une dernière chose : si l'IVCC existe vraiment, c'est impossible que ce ne soit pas confirmé parce que tous les renseignements provenant de 15 modalités différentes pointent vers la même chose. C'est ce qu'on veut voir quand le trouble est réel. Les critères que nous utilisons montrent que le trouble existe. Sa gravité dépend du sujet examiné, mais il est probable que de nombreuses personnes en souffrent.

Le sénateur Merchant : Docteur Zamboni, le Dr Laupacis a dit quelque chose avant que vous vous joigniez à nous. Il a affirmé qu'après la phléboplastie, le rétrécissement se reproduit dans les mois qui suivent le traitement chez un nombre important de patients : entre 30 et 45 p. 100 d'entre eux. C'est un inconvénient de taille du traitement.

Dr Zamboni : C'est vrai. Dans notre première étude, nous avons examiné la possibilité de rétablir le débit au moyen d'une méthode simple, conservative et sûre : l'angioplastie veineuse réalisée avec un ballonnet. Il y a probablement des documents sur l'IVCC qui montrent que ce traitement très simple ne fonctionne probablement pas bien et pourrait même causer une rechute d'IVCC. Pour les prochains essais cliniques randomisés, je

would be to understand and to subdivide in the follow-up the clinical results in people who had effective therapy for the CCSVI condition and people who did not have effective therapy for the condition. This is very important. Really, we are using a very simple device, and in some presentations of the condition it is not good enough to restore the flow or to fix the flow coming from the brain. We need to know exactly what the proportion is, because this was never done, and the proper tool again is to perform randomized control clinical trials.

The Chair: Thank you very much.

Senator Seth: Thank you, doctors. Such great knowledge has been given.

I must say that Senator Seidman has already asked such a vast question. MS is such a debilitating, progressive disease. The patients do suffer, and I think we need the clinical trial that you are going through so that we can achieve a good outcome and our patients can lead a normal life.

My question is for Dr. Laupacis. You have been at St. Michael's Hospital and you are on the Canadian Institutes of Health Research expert panel. You have concluded that there is a positive association between CCSVI and MS, but your results did not allow a definite conclusion to be reached. Please explain why not.

Dr. Laupacis: Let me make one correction at the beginning. Our research was funded by the Canadian Institute of Health Research, but I am not and have never been a member of the CIHR expert panel. The summaries of the world literature that my group does are forwarded to the expert panel, as well as other people, but I am not and never have been a member of that expert panel.

To answer the question, we did find when we looked at all of the 11 studies that many more studies found more CCSVI in people with multiple sclerosis than in healthy controls, and that is why we said that when you look at the average studies, or if you average the studies, there is more CCSVI in people with MS, but as I said, Dr. Zamboni's initial study found CCSVI in 100 per cent of the patients with MS and zero per cent of healthy controls. We had another study that found no CCSVI in any patients. Dr. Zivadinov, who trained with Dr. Zamboni, found results in the middle, around 56 per cent of patients with MS had CCSVI and around 30 per cent of people with healthy controls had CCSVI. When you have that degree of variability in the results of a test, it seems to me that we cannot be certain how to interpret the results. That is why our group concluded that, at least looking at ultrasound, we still do not know whether CCSVI is truly associated with MS and, in particular, what are the things about the ultrasound that make the results from one study to another so different.

recommanderais d'expliquer et de séparer dans les mesures de suivi les résultats cliniques des personnes chez qui le traitement de l'IVCC a fonctionné et les résultats des personnes chez qui la thérapie n'a pas fonctionné. C'est très important. Nous utilisons vraiment un mécanisme très simple, mais dans certains cas, ce n'est pas suffisant pour rétablir le débit sanguin en provenance du cerveau. Nous devons connaître la proportion exacte des cas dans lesquels le traitement réussit, parce que nous ne l'avons jamais évaluée, et il faut pour cela mener des essais cliniques randomisés.

Le président : Merci beaucoup.

Le sénateur Seth : Je vous remercie, docteurs. Vous avez vraiment de grandes connaissances.

Je dois dire que Mme Seidman a déjà posé une question très large. La SP est une maladie tellement invalidante et progressive. Les patients souffrent, et je pense que nous avons besoin des essais cliniques que vous êtes en train de réaliser pour obtenir de bons résultats et pour que nos patients puissent mener une vie normale.

Ma question s'adresse au Dr Laupacis. Vous travaillez à l'hôpital St. Michael's et vous faites partie du groupe d'experts scientifiques des Instituts de recherche en santé du Canada. Vous avez conclu à une association positive entre l'IVCC et la SP, mais vos résultats n'ont pas permis de tirer des conclusions fermes. Veuillez nous expliquer pourquoi.

Dr Laupacis : Permettez-moi de commencer par apporter une petite correction. Notre recherche a été financée par les Instituts de recherche en santé du Canada, mais je ne fais pas partie du groupe d'experts scientifiques des IRSC et je n'en ai jamais fait partie. Les résumés de la littérature mondiale que mon groupe prépare sont envoyés au groupe d'experts, de même qu'à d'autres personnes, mais je n'ai moi-même jamais fait partie de ce groupe d'experts.

Pour répondre à votre question, nous avons constaté dans notre examen des 11 études recensées qu'on avait diagnostiqué l'IVCC beaucoup plus souvent chez les patients atteints de sclérose en plaques que chez les sujets sains, c'est pourquoi nous avons établi que selon la moyenne des études, l'IVCC est plus courante chez les personnes atteintes de SP que chez les autres, mais comme je l'ai dit, dans la première étude réalisée par le Dr Zamboni, l'IVCC a été diagnostiquée chez 100 p. 100 des patients atteints de SP et 0 p. 100 des sujets sains. Il y a une autre étude qui n'a permis de diagnostiquer l'IVCC chez aucun patient. Le Dr Zivadinov, qui a été formé par le Dr Zamboni, a obtenu des résultats entre les deux, environ 56 p. 100 des patients atteints de SP souffraient d'IVCC et environ 30 p. 100 des sujets sains examinés souffraient d'IVCC. Quand les résultats de tests varient à ce point, il me semble qu'on ne peut pas être certain de la façon de les interpréter. C'est pourquoi notre groupe a conclu que les examens à ultrasons, à tout le moins, ne nous permettent toujours pas de conclure si l'IVCC est véritablement associée à la SP et, plus particulièrement, quels sont les aspects des ultrasons qui rendent les résultats si différents d'une étude à une autre.

Senator Seth: Dr. Zamboni, you have been doing quite extensive research. What have been the biggest obstacles to your research?

Dr. Zamboni: The main obstacle was to project the randomized control trial because, after our first observational study, we immediately asked to move forward by a randomized control trial, but this is a very expensive kind of study. We do not have, of course, something like a drug company or a device company on our back to push this kind of study or to fund it. It was very difficult to convince the political level and then partners to perform this study. It was a very long process. Also, to have a shared protocol by the interdisciplinary steering committee was a very long process, because we have neurologists, neuroradiologists, interventional radiologists and vascular surgeons, so different minds with a different way of thinking and way of describing the right protocol. It was a very long and very tough agreement to reach a shared protocol between the members of the steering committee.

Now this work is finished, and I look with faith to the possibility of performing this kind of study, because I believe that may be the answer to what we are looking for.

Senator Martin: I am keenly interested in looking at the risk factor and the percentages. From my own experience with my father, he fell into that small category of individuals who were always subject to these risks. Even if it is 1 or 2 per cent, I am so mindful of the impact, especially if it is so fatal. My question is regarding the process that was followed in Canada for the clinical trials that will be undertaken and how important the peer review process would be.

Dr. Zivadinov, I know that you were a member of the peer review selection committee. Would you speak about the thoughtfulness of that process and what you selected? You have all talked today about the importance of same outcome measures and how there is such disparity. Even within Italy, Dr. Zamboni opted out of the study by the MS society of Italy. These disparities are there. Would you speak about the peer-review process and what we have selected, and certain guarantees that our listening public, including ourselves, can have that what we are doing will be very important for our understanding?

Dr. Zivadinov: I was one of the eight members, I think, on the panel of CIHR who evaluated different proposals that have been sent. The proposal by British Columbia was one of the best because it was a meticulously planned training period for performing this type of procedure. It had a very good basis for diagnostics of CCSVI, which was done through the first funded study by the MS Society of Canada. They planned very well both the treatment arms, as well as treatment outcomes, in a detailed and standardized way, to be applied. It is also a multi-centre study, and it is important to show that this type of procedure can be done at different sites and not just in British Columbia. The

Le sénateur Seth : Docteur Zamboni, vous avez mené des recherches assez approfondies. Quels sont les principaux obstacles que vous avez rencontrés?

Dr Zamboni : Le principal obstacle a été de réaliser le projet d'essais cliniques randomisés, parce qu'après notre première étude d'observation, nous avons immédiatement demandé à enchaîner avec des essais cliniques randomisés, mais c'est un type d'étude extrêmement coûteux. Évidemment, il n'y a pas de société pharmaceutique ni de fabricant d'appareils médicaux derrière nous pour favoriser ou financer ce genre d'étude. Il a été très difficile de convaincre les acteurs politiques, puis des partenaires de réaliser cette étude avec nous. Cela a été un processus très long. Il a aussi fallu beaucoup de temps au comité directeur interdisciplinaire pour adopter un protocole conjoint, parce que ce comité se compose de neurologues, de neuroradiologistes, de radiologues d'intervention et de chirurgiens vasculaires, autant d'esprits différents et de conceptions différentes pour décrire le bon protocole. Il a été très long et très difficile de parvenir à une entente pour adopter un protocole conjoint qu'accepteraient tous les membres du comité directeur.

Ce travail est maintenant terminé, et j'entrevois avec optimisme la possibilité de réaliser ce genre d'étude, parce que je pense qu'elle pourrait nous donner la réponse que nous cherchons.

Le sénateur Martin : J'aimerais beaucoup parler du facteur de risque et des pourcentages. J'ai vécu l'expérience de mon père, qui entraînait dans la petite catégorie de personnes qui sont toujours sujettes aux risques. Même si le risque n'est que d'un ou deux pour cent, je porte toujours très attention à l'impact potentiel, surtout quand il est fatal. Ma question porte sur la démarche suivie au Canada pour mener les essais cliniques qui vont bientôt être entrepris et sur l'importance d'un examen par les pairs.

Docteur Zivadinov, je sais que vous avez fait partie du comité de sélection des personnes qui vont participer à l'examen par les pairs. Pouvez-vous nous parler de toute la réflexion qui a soutenu ce processus et des critères que vous avez retenus? Vous avez tous parlé aujourd'hui de l'importance d'avoir des mesures de rendement similaires et de la disparité qui existe en ce moment. Même en Italie, le Dr Zamboni a choisi de ne pas participer à l'étude menée par la société de la SP de l'Italie. Il y a toutes sortes de disparités. Pouvez-vous nous parler du processus d'examen par les pairs et de ce que nous avons choisi, des garanties que notre public et nous-mêmes pouvons avoir que ce que nous faisons va être déterminant pour mieux comprendre cette maladie?

Dr Zivadinov : J'ai été un des huit membres, si je ne me trompe pas, du groupe des IRSC qui a évalué les différentes propositions reçues. La proposition de la Colombie-Britannique était l'une des meilleures, parce qu'elle contenait une période de formation planifiée méticuleusement pour réaliser ce genre d'intervention. Elle se fondait sur d'excellentes techniques de diagnostic de l'IVCC découlant de la première étude financée par la Société de la SP du Canada. Les chercheurs ont très bien planifié qui offrirait les traitements et comment évaluer les résultats du traitement, d'une manière détaillée et normalisée. Il s'agit de plus d'un centre multidisciplinaire, et il est important de démontrer que ce type

investigators are well known in the field of multiple sclerosis. I think they assembled a great team, together with vascular surgeons.

One thing that Dr. Zamboni mentioned — with which I completely agree and which is why Buffalo produced so many studies — is that we are neurologists. I am in the Department of Neurology, and I definitely advise to all those people who are studying CCSVI and who are on the vascular side of the story that they cannot do it alone. They need to the participation of the neurologists who are experts in this disease. In our case, we needed the experts on the vascular side. That was something that was found in our centre, clearly, in Buffalo, and we had great teamwork.

To go back to this proposal, an important team has been awarded this study and I hope they will be able to answer some important questions.

Senator Martin: All of you have talked about how important it is to move toward standardization, harmonization and consensus, because it is a global effort and arena, where there are so many jurisdictions undertaking their own trials. For Canada, would you say that going forward we have enough communication and exchange of information such that we will be looking at greater standardization and harmonization?

The Chair: I will remind our committee that a large part of that has been answered, so if you will focus on it. All speakers, especially Dr. Zamboni, talked about the need to bring it together.

I wonder, Dr. Zivadinov, if you could pull that together.

Dr. Zivadinov: As probably many MS patients are watching us today, it is important to give the message that I repeated over and over. While patients might be impatient to get the treatment immediately, I would agree with my colleagues that we need to show whether the treatment is appropriate and effective. That is why we need to do this trial and why we need to wait until these trials are done. The last thing everyone in this room wants is to learn that the treatment might be harmful, at any level, from side effects, to serious adverse events, to treatment outcomes.

Senator Dyck: Thank you, gentlemen, for your wonderful, very scientific presentations this morning. It shows that we really are in the infancy stage of understanding the role of CCSVI in MS. I want to focus my questions on the bill before us today, particularly with regard to two aspects of the bill.

Dr. Zivadinov, you mentioned that MS patients are watching us. It is clear that MS patients have gone for CCSVI treatment, and some of them are being refused treatment. The bill proposes that we ensure that there is follow-up care for persons who seek treatment or who have had treatment for CCSVI, in or outside of Canada.

d'intervention peut être réalisé à différents endroits et pas seulement en Colombie-Britannique. Les chercheurs en question sont bien connus dans le domaine de la sclérose en plaques. Je pense qu'ils ont constitué une excellente équipe, qui comprend des chirurgiens vasculaires.

Il y a une chose que le Dr Zamboni a mentionnée, et je suis totalement d'accord avec lui (c'est d'ailleurs la raison pour laquelle Buffalo a produit autant d'études) : nous sommes des neurologues. Je fais partie du département de neurologie et je tiens à dire à toutes les personnes qui étudient l'IVCC et qui sont du domaine vasculaire qu'elles ne peuvent pas mener ce type d'intervention seules. Elles ont besoin de la participation de neurologues experts de la maladie. De notre côté, nous avons besoin d'experts de la chirurgie vasculaire. C'est ce qui s'est clairement dégagé des travaux de notre centre, à Buffalo, où nous avons une superbe équipe de travail.

Pour revenir à cette proposition, une importante équipe a reçu le mandat de mener l'étude. J'espère qu'elle trouvera des réponses à un certain nombre de questions importantes.

Le sénateur Martin : Vous avez tous dit aujourd'hui qu'il faut normaliser et harmoniser les procédures et trouver un consensus, parce que des efforts sont consentis partout dans le monde. De très nombreux pays effectuent leurs propres essais. Au Canada, y a-t-il assez de communication et de partage d'informations pour normaliser et harmoniser davantage les procédures?

Le président : Je rappelle au comité que nous avons obtenu des réponses à une grande partie de ces questions. Veuillez poser des questions précises. Tous les témoins, surtout le Dr Zamboni, ont dit qu'il faut harmoniser les procédures.

Le Dr Zivadinov pourrait peut-être répondre.

Dr Zivadinov : Comme bien des patients atteints de SP suivent la séance d'aujourd'hui, c'est important de rappeler le message que j'ai répété à plusieurs reprises. Même si les patients veulent peut-être recevoir le traitement tout de suite, je suis d'accord avec mon collègue que nous devons montrer que le traitement est approprié et efficace. Nous devons mener des essais et attendre les résultats. La dernière chose que nous voulons tous ici, c'est d'apprendre que le traitement peut causer des dommages, aussi minimes soient-ils, entraîner des effets secondaires et des effets indésirables graves ou influencer le résultat du traitement.

Le sénateur Dyck : Merci de vos exposés très scientifiques présentés ce matin, messieurs. Ça montre que nous sommes à un stade précoce dans notre compréhension du rôle de l'IVCC concernant la SP. Mes questions portent surtout sur deux aspects du projet de loi à l'étude aujourd'hui.

Docteur Zivadinov, vous avez dit que les gens atteints de sclérose en plaques suivent la séance. C'est clair que des patients ont reçu le traitement, qui est refusé à d'autres. Le projet de loi vise à ce qu'il y ait un suivi pour les patients qui veulent recevoir le traitement contre l'IVCC ou qui l'ont reçu, au Canada ou à l'étranger.

My question to all of our presenters this morning is the following: Do you agree that that should be set up? The second part is whether you agree that we need to have a national registry that tracks individuals who have received this, in the event that there are adverse side effects and those kinds of things.

Dr. Zivadinov: I completely agree with the bill. I think it is not ethical, first of all, that assessment of the treatment outcome is refused or rejected.

Second, absolutely, you need a national registry. You need to see how these patients are doing. In short, absolutely yes to both questions.

Dr. Laupacis: I, for sure, agree that it is totally inappropriate for people in the health care system not to see patients who have had the procedure elsewhere and not to provide them care. I would hope that we do not need a national strategy for that but that the provincial health care systems and the physicians who work in them will simply do that.

A registry would obviously provide useful information, particularly about serious long-term side effects. As I said before, I am skeptical that a registry will provide much information about the benefits of treatment, and I think for that we need a randomized trial. Here I have on my hat as a person who is a general internist and sees people with cystic fibrosis and any number of diseases. I think a registry will cost a lot of money. We need to carefully think about, if we put a registry together, what information will be collected and how we can ensure that we collect it reliably. I am not sure it is quite that straightforward, and we need to think about the equity for many patients with other diseases as well.

Dr. Zamboni: I think that, in general, the registry is a very good tool. However, in this case I think it cannot help very much because we do not know exactly what are the procedures performed outside. Sometimes I look to reports and note that the azygous vein, for instance, is never treated. However, in my experience, with this vessel there are a lot of abnormalities that need to be treated, especially for motor disability.

The registry is very good if you have a shared protocol of treatment outside. Otherwise, I think in this phase it is better to move rapidly to RCT.

Senator Enverga: Thank you to all our presenters today. I appreciate your coming here. I know this topic is getting some international attention, and it is so important for all our MS friends out there.

A few months ago, the U.S. Food and Drug Administration issued an alert about the potential dangers of CCSVI. Dr. Siskin, an expert from Albany, recently said:

Although the studies published to date seem to provide the necessary support for the off-label use of these devices in clinic practice, they do not adequately answer the safety and efficacy concerns raised by the FDA and neurology community.

Ma question s'adresse à tous les témoins ce matin. Êtes-vous d'accord qu'il faut établir une stratégie nationale? Ensuite, êtes-vous d'accord qu'il faut établir un registre national des patients qui ont reçu le traitement, au cas où il y a des effets secondaires indésirables, et cetera.?

Dr Zivadinov : Je suis tout à fait d'accord concernant le projet de loi. Je pense tout d'abord qu'il n'est pas éthique de refuser ou de rejeter l'évaluation des résultats du traitement.

Un registre national est tout à fait nécessaire. Nous devons connaître l'état des patients. Bref, je suis entièrement d'accord concernant les deux questions.

Dr Laupacis : Je suis bien d'accord qu'il est tout à fait inapproprié que les gens du système de santé n'examinent pas et ne soignent pas les patients qui ont reçu le traitement ailleurs. J'espère que nous n'aurons pas besoin d'un registre national, mais que les systèmes de santé provinciaux et leurs médecins vont tout simplement s'occuper de la question.

Un registre fournirait bien sûr de l'information utile, surtout en ce qui a trait aux effets secondaires graves à long terme. Mais comme je l'ai dit, je suis sceptique et je doute qu'un registre donne beaucoup d'information sur les effets positifs du traitement. Je pense qu'il faut réaliser des essais randomisés. En tant qu'interniste et généraliste qui traite des gens atteints de fibrose kystique et d'un certain nombre d'autres maladies, je pense qu'un registre coûterait cher. Nous devons établir avec soin s'il convient de créer un registre, quelles informations il va contenir et comment nous pouvons les recueillir de façon fiable. Je doute que la question soit si simple. Nous devons aussi réfléchir à l'équité pour les nombreux patients atteints d'autres maladies.

Dr Zamboni : Je pense qu'en général, le registre est un très bon outil. Toutefois, je pense qu'il ne peut pas aider beaucoup dans le cas présent, parce que nous ne savons pas exactement quelles sont les procédures employées à l'étranger. Parfois, je constate dans les rapports que la veine azygos n'est jamais traitée. Pourtant, mon expérience indique que cette veine cause bien des anomalies qu'il faut traiter, surtout la déficience motrice.

Le registre est excellent si le protocole de traitement à l'étranger est connu. Sinon, je pense qu'à cette étape, il vaut mieux passer rapidement aux essais cliniques randomisés.

Le sénateur Enverga : Merci à tous de vos exposés d'aujourd'hui et de votre présence. C'est une question qui suscite de l'intérêt à l'échelle internationale et qui importe tellement aux gens atteints de sclérose en plaques.

Il y a quelques mois, la Food and Drug Administration des États-Unis a émis une alerte sur les dangers potentiels de l'IVCC. Le Dr Siskin, un expert d'Albany, a dit récemment :

Même si les études publiées jusqu'ici semblent donner le soutien nécessaire à l'utilisation non indiquée de ces instruments, elles ne répondent pas de manière adéquate aux préoccupations liées à l'innocuité et à l'efficacité, soulevées par la FDA et les neurologues.

Could you please comment on the FDA's warning and on Dr. Siskin's recommendation?

Dr. Laupacis: My interpretation of what the FDA said is that there are some rare but serious side effects of venoplasty, and I think we all agree with that. I would agree with Dr. Zivadinov that this procedure should be done as part of randomized trials.

Dr. Zivadinov: I agree. I think the FDA had to come in advance and say you cannot put the devices that are not approved for this type of pathology, and I think it was the right thing to do.

It will be very helpful that there will be more order after this decision, but I do not think that the decision will in any way decrease the ability to conduct trials on CCSVI. As a matter of fact, just to give you an idea, when we have any investigational drug we always apply to FDA for an investigational new drug, and whether we get approval depends on when, why and how, so this is nothing strange.

Dr. Zamboni: I believe that the FDA takes into account more than 20,000 procedures that were performed with devices that were sold in the absence of any safety study sponsored by the companies. Therefore, the warning is more to the company because they sell devices and do not perform any kind of separate study and do not pay for and support trials to assess the safety of their devices. In my opinion, the warning is not for the investigators; it is for the companies.

Senator Enverga: Do you have a plan to work with the FDA at this point?

Dr. Zivadinov: We are finishing our study. It was an early design, but we definitely registered our study with the ClinicalTrials.gov.

Senator Eggleton: My question for Dr. Zamboni is a follow-up to what Senator Merchant asked about earlier. As a preamble, we have to bear in mind that while these clinical trials are going on people will still seek this procedure. People with MS cannot get this procedure done in Canada and they are going abroad to get it, and we are hearing a lot of stories about that.

Senator Merchant mentioned the statistic that after venoplasty the narrowing recurs in the months after treatment in between 30 and 40 per cent of patients.

What can be done about that? People get their hopes up and go and get the procedure done. Many of them come back talking about the wonderful new abilities they have to do things. They are so enthusiastic, and then this narrowing can recur in a number of cases.

What can be done about it? Does it mean a further procedure or does more discretion have to be used in who gets the procedure to start with? Maybe some people are getting it who should not be getting it.

What do you suggest? People will try to get the procedure even while we are waiting for the clinical trials to be concluded.

Pouvez-vous commenter l'avertissement de la FDA et la recommandation du Dr Siskin?

Dr Laupacis : À mon avis, la FDA a indiqué que l'angioplastie peut entraîner des effets secondaires rares mais très graves. Je pense que nous sommes tous d'accord là-dessus. Je suis d'accord avec le Dr Zivadinov que cette procédure doit faire l'objet d'essais randomisés.

Dr Zivadinov : Je suis d'accord. Je pense que la FDA devait lancer un avertissement et prévenir qu'il ne faut pas utiliser les instruments non approuvés pour cette maladie. À mon avis, la FDA a bien fait.

La décision sera très utile et permettra d'organiser les efforts, mais je ne pense pas qu'elle va empêcher d'une manière ou d'une autre de mener des essais cliniques sur l'IVCC. En fait, simplement pour vous donner une idée, nous demandons toujours à la FDA d'enquêter sur les nouveaux médicaments expérimentaux. L'approbation dépend du contexte, ainsi que des raisons et de la façon d'utiliser le médicament; ce n'est rien de nouveau.

Dr Zamboni : Je crois que la FDA tient compte de plus de 20 000 procédures réalisées à l'aide d'instruments vendus sans que les entreprises aient commandé des études sur l'innocuité. L'avertissement vise davantage les compagnies qui vendent les instruments et qui ne financent pas et ne soutiennent pas les essais pour évaluer l'innocuité des instruments. D'après moi, l'avertissement ne s'adresse pas aux enquêteurs, mais aux entreprises.

Le sénateur Enverga : Prévoyez-vous travailler avec la FDA à cette étape-ci?

Dr Zivadinov : Nous terminons notre étude. C'était une première version, mais nous l'avons enregistrée à ClinicalTrials.gov.

Le sénateur Eggleton : Ma question s'adresse au Dr Zamboni et fait suite à la question du sénateur Merchant. Il ne faut pas oublier que, durant les essais cliniques, les gens continuent de demander la procédure. Étant donné que les patients atteints de SP ne peuvent pas l'obtenir au Canada, ils vont à l'étranger. Nous entendons beaucoup d'histoires à ce chapitre.

Le sénateur Merchant a parlé des statistiques et a dit qu'après l'angioplastie, le rétrécissement revient dans les mois suivants pour 30 à 40 p. 100 des patients.

Que pouvons-nous faire à ce propos? Les gens espèrent et subissent le traitement. Bon nombre parlent ensuite de leurs nouvelles capacités. Ils sont si enthousiastes, puis le rétrécissement revient dans un certain nombre de cas.

Que pouvons-nous faire? Faut-il traiter le patient de nouveau ou mieux choisir ceux qui reçoivent le traitement? Certains patients ne devraient peut-être pas être admissibles.

Que suggérez-vous? Les gens vont essayer de recevoir le traitement même avant la fin des essais cliniques.

Dr. Zamboni: We watch our cases of reoccurrences very carefully. We discovered that there are two conditions that can be preoperatively detected with adequate and deeper investigation that clearly predict the best candidates for venous angioplasty with respect to people who need other kinds of treatment for CCSVI.

For instance, there are two frequent conditions linked with ineffective treatment — because mostly it is not recurrence; it is simply ineffective treatment; the balloon is not enough. One condition is an entrapment and compression of the jugular vein by muscles in the neck, especially the digastric and the omohyoid muscles. That can be temporarily solved by the balloon angioplasty, but it recurs because the abnormal anatomical relationship between the muscle and the vein is not permanently solved.

The second is a very long intraluminal obstructive septum that cannot be disrupted by the inflation of a balloon and simply recurs after the vein regains the previous cross-sectional area. This condition can be seen before the treatment, and someone who performs careful preoperative assessment can see it and give correct indications to people who want this kind of treatment.

Dr. Zivadinov: It is critical to establish monitoring screening tools after the treatment to determine whether the restenosis recurs. These must not be invasive because you will not put your patient through catheter venography every month as it is, we all agree, certainly not a simple procedure.

The use of Doppler in trained hands is a very good tool, but yes, the restenosis occurs. We have no experience with reapplying the procedure, but from what I read and review I think it is very dangerous and I do not recommend a reopening if the first treatment did not work, because you could even collapse the vein with a second procedure. From what I understand, most of the safety issues that happened in open label are from repetition of the procedure.

Senator Eggleton: I have a specific question about something I need education on. We are talking about endovascular treatment, but my impression is venoplasty and stenting are both that kind of treatment. Are all the statistics and information we are talking about completely with regard to venoplasty as opposed to stenting?

Dr. Zivadinov: That is an excellent question. I would say that if you exclude stents, the prevalence of serious adverse events would dramatically decrease, because most of the serious adverse events have been linked to the use of them. From the beginning neither Dr. Zamboni nor us have recommended the use of stents for this condition.

The problem with the venoplasty is obviously, as has been said, the atrial fibrillation and the non-efficacy and repeat of restenosis. The prevalence is probably much lower without stents.

I wish to make another important point. The arteries should always be open to bring blood to the brain, but with veins it is a different condition. When you are in an upright position, the

Dr Zamboni : Nous surveillons les cas de rechute très attentivement. Nous avons découvert qu'un examen adéquat et approfondi permet de détecter deux problèmes avant l'opération et de savoir clairement pour quels patients il est préférable d'effectuer une angioplastie veineuse, par rapport à ceux qui doivent recevoir d'autres traitements contre l'IVCC.

Par exemple, deux problèmes sont souvent liés au traitement inefficace. En général, ce n'est pas la rechute qui est en cause, mais le traitement inefficace et l'insuffisance du ballonnet. La veine jugulaire est bloquée et comprimée par les muscles du cou, surtout les muscles digastriques et omo-hyoïdiens. L'angioplastie par ballonnet règle le problème temporairement, mais elle ne règle pas de façon permanente la relation anatomique anormale entre le muscle et la veine.

Ensuite, le gonflement du ballonnet ne ferme pas la très longue cloison intraluminaire qui cause l'obstruction, qui revient tout simplement après que la veine retrouve son ancienne position. Le médecin qui effectue une évaluation préopératoire minutieuse peut déceler ce problème et bien informer les patients qui veulent recevoir le traitement.

Dr Zivadinov : Il est essentiel d'établir des outils de contrôle après le traitement pour dire si la sténose réapparaît. Les outils ne doivent pas être invasifs, parce que nous ne pouvons pas effectuer une veinographie par cathéter tous les mois. Nous sommes tous d'accord que la procédure n'est pas simple.

L'échographie Doppler faite par un professionnel formé constitue un excellent outil, mais en effet, la sténose peut ressurgir. Nous n'avons pas d'expérience concernant une seconde procédure, mais selon mes lectures et mon expertise, je pense que c'est très dangereux. Je déconseille la réouverture si le premier traitement n'a pas fonctionné, car la veine peut même cesser complètement de fonctionner. Selon ce que je comprends, la plupart des problèmes d'innocuité qui surviennent malgré l'étiquetage en clair sont dus à la répétition de la procédure.

Le sénateur Eggleton : J'ai une question précise pour mieux comprendre de quoi il en retourne. Nous parlons de traitement endovasculaire, mais j'ai l'impression que l'angioplastie et les endoprothèses sont le même genre de traitement. Toutes les données et les informations dont nous parlons portent-elles uniquement sur l'angioplastie, par rapport aux endoprothèses?

Dr Zivadinov : C'est une excellente question. Je dirais que, si nous excluons les endoprothèses, la prévalence des effets indésirables graves sera beaucoup réduite, car ces effets sont liés aux endoprothèses. Depuis le début, le Dr Zamboni et nous n'avons jamais recommandé d'utiliser des endoprothèses contre cette maladie.

Comme il a été dit, le problème concernant l'angioplastie, c'est bien sûr la fibrillation auriculaire, l'inefficacité et la resténose. La prévalence est sans doute plus faible sans les endoprothèses.

Il importe aussi souligner que les artères doivent toujours être ouvertes pour apporter le sang au cerveau, mais c'est différent pour ce qui est des veines. Lorsqu'on est debout, les veines

jugular veins are closed because the vertebral system is draining mostly the brain. Therefore, by artificially changing the status of the vein, not in a physiological manner by using stents, you are altering a normal condition. Why should someone have an open jugular vein in an upright position? There is more to learn about how the treatment should be done.

The Chair: On behalf of the committee, I wish to say that it is remarkable for us to have such a level of expertise covering the various ranges of such a new and emerging concept and the potential application of the concept and its implications.

You have been exceedingly helpful in explaining to our committee the serious and complex issues that go into the medical side of what is actually going on. You have given us the ability to interpret your remarks in a way that will be helpful to us in dealing with this question.

I was impressed by the fact that all three of you stressed the critical importance of the double-blinded clinical trial study with clearly defined measures and, hopefully, some international consensus on what to look for and to contribute, as Senator Martin has suggested. Perhaps a conclusion can be reached more quickly than if we have a series of studies.

I also thought it was important that you raised the issue of risk factor. We have been dealing with this in respect of the drug side and have heard about numerous people who died from the use of Tsyabri, for example. It is clearly important to identify the risk factor — how many serious adverse effects occur per patient treated at the same level.

It has come up several times, so I looked into the details of the drug. Tsyabri apparently is applied to MS, Crohn's disease and some other areas. In all patients studied, for those who have all three conditions the risk ratio is 1.1 per cent. That falls within the range you were discussing. It was helpful to us that you made the point that it is the risk factor and not the number of events that is important. It is how you interpret those risks against the issue.

Dr. Zamboni, I cannot tell you how much our committee appreciates the degree of effort you took on a holiday in your country to travel considerable distance to appear as a witness today. Some of us think that auto travel in Italy is not necessarily the easiest thing to achieve and on holiday it is probably extra special. We thank you not only as the person whose name is associated with the issue that we are studying but also for making such an extraordinary effort.

Dr. Laupacis, it was difficult for you to be available for this meeting. Fortunately, you were able to appear and to stay throughout; it is appreciated.

Dr. Zivadinov, you drove from Buffalo to Canada and took a flight to get here this morning.

jugulaires sont fermées, parce que le système vertébral irrigue surtout le cerveau. On altère l'état normal de la veine sans l'aide physiologique des endoprothèses. Pourquoi la jugulaire devrait-elle être ouverte lorsqu'on est debout? Il faut en apprendre davantage sur la bonne façon de réaliser le traitement.

Le président : Au nom du comité, je tiens à dire que nous sommes chanceux de compter sur un tel niveau d'expertise qui couvre divers aspects de ce nouveau concept, de son application et de ses conséquences potentielles.

Vos commentaires et vos explications très utiles nous aident à comprendre ces questions médicales importantes et complexes dans notre étude. Vous nous avez donné les outils nécessaires pour interpréter vos remarques d'une manière qui nous aidera à traiter de cette question.

J'ai été frappé de constater que les trois témoins ont indiqué qu'il est essentiel de mener des essais cliniques à double insu, d'établir des mesures claires et d'atteindre un certain consensus international sur les questions à examiner, comme l'a dit le sénateur Martin. Nous espérons parvenir à un tel consensus. Nous pourrions peut-être tirer des conclusions plus rapidement que si nous menions une série d'études.

Il me paraît aussi important que vous ayez parlé du facteur de risque. Nous avons examiné l'aspect des médicaments et avons entendu que bien des gens étaient morts à cause du Tsyabri, par exemple. C'est clair qu'il faut trouver le facteur de risque et dire combien d'effets indésirables graves se produisent pour chaque patient qui reçoit les mêmes traitements.

Comme la question a été soulevée à plusieurs occasions, je me suis penché sur le détail de ce médicament. Il semble que le Tsyabri est utilisé contre la SP, la maladie de Crohn et d'autres. Pour tous les patients examinés qui ont ces trois maladies, le facteur de risque s'élève à 1,1 p. 100, ce qui correspond à vos commentaires. Votre précision sur la prépondérance du facteur de risque, par rapport au nombre de cas, nous est utile. C'est ainsi qu'il faut évaluer les risques liés à la question.

Docteur Zamboni, je ne saurais dire à quel point nous vous sommes reconnaissants d'avoir voyagé sur une grande distance durant un jour férié dans votre pays pour témoigner aujourd'hui. Certains d'entre nous pensent que les voyages en auto en Italie ne sont pas forcément ce qu'il y a de plus facile; c'est sans doute encore plus particulier durant un jour férié. Merci d'avoir participé à notre étude, mais aussi d'avoir déployé des efforts extraordinaires.

Docteur Laupacis, vous avez eu du mal à vous libérer pour cette séance. Heureusement, vous avez pu témoigner et rester jusqu'à la fin; nous vous en remercions.

Docteur Zivadinov, vous avez conduit de Buffalo jusqu'au Canada et pris l'avion pour venir ici ce matin.

I do not think it is possible for me, on behalf of the committee, to thank all of you enough for being here. You have contributed enormously to our understanding of the issue.

(The committee adjourned.)

Au nom du comité, je ne saurais vous remercier tous assez de votre présence. Vos témoignages nous aident énormément à comprendre la question.

(La séance est levée.)

WITNESSES

Wednesday, October 31, 2012

United States Food and Drug Administration:

Dr. Gerald Dal Pan, Director, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research (by video conference);

Dr. Robert Temple, Deputy Center Director for Clinical Science, Center for Drug Evaluation and Research (by video conference).

Thursday, November 1, 2012

As individuals:

Dr. Robert Zivadinov, Director, Buffalo Neuroimaging Analysis Centre;

Dr. Andreas Laupacis, Executive Director, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital (by video conference);

Dr. Paolo Zamboni, Director, Vascular Diseases Centre, University of Ferrara, Italy (by video conference).

TÉMOINS

Le mercredi 31 octobre 2012

United States Food and Drug Administration :

Dr Gerald Dal Pan, directeur, Bureau de surveillance et d'épidémiologie, Centre d'évaluation et de recherche des médicaments (par vidéoconférence);

Dr Robert Temple, directeur adjoint du Centre de sciences cliniques, Centre d'évaluation et de recherche de médicaments (par vidéoconférence).

Le jeudi 1^{er} novembre 2012

À titre personnel :

Dr Robert Zivadinov, directeur, Centre d'analyse en neuro-imagerie de Buffalo;

Dr Andreas Laupacis, directeur exécutif, Institut du savoir Li Ka Shing, Hôpital St. Michael (par vidéoconférence);

Dr Paolo Zamboni, directeur, Centre des maladies vasculaires, Université de Ferrara, Italie (par vidéoconférence).