

Conflit d'intérêt potentiel dans l'évaluation des effets indésirables d'origine médicamenteuse présumée

Un autre point de vue

Brian L. Strom, MD, MPH

Les professionnels de la santé et les patients recherchent des médicaments sûrs et efficaces. Cependant, aucun médicament n'est complètement sûr ; tous les médicaments ont des effets toxiques qui doivent être mis en balance avec leurs bénéfices lorsque l'on prend la décision de les commercialiser ou de les donner à une personne donnée. Pour guider la prise de telles décisions, les Etats-Unis s'appuient sur un système d'autorisation de mise sur le marché qui prévoit des études pré-cliniques puis 3 phases d'études cliniques. Ces dernières incluent habituellement, dans leur ensemble, entre 500 et 3000 personnes exposées et comprennent 2 essais de confirmation ou plus. Ceci permet de démontrer avant la commercialisation qu'un médicament est efficace et raisonnablement sûr pour l'utilisation recommandée.¹ Les réactions indésirables qui surviennent chez au moins 1 % des patients exposés sont, par conséquent, habituellement bien décrites au moment de la mise sur le marché.² Cependant, les réactions indésirables qui sont rares sont mal individualisées tant que le médicament n'a pas été commercialisé.² Ceci reflète une décision délibérée de la société de trouver un équilibre entre le fait de retarder l'accès aux nouveaux médicaments et celui de retarder la connaissance des effets indésirables rares. Pour fournir les informations manquantes, les Etats-Unis ont mis en place un système de pharmacovigilance dans lequel les signalements spontanés des réactions indésirables aux médicaments (RIM) sont collectés de manière passive, le but étant de déclencher des signaux d'alerte sur de possibles événements indésirables d'origine médicamenteuse. Ce système est complété par des études pharmaco-épidémiologiques structurées qui testent les hypothèses émises et qui confirment ou réfutent les signaux potentiels envoyés par le système de signalement spontané (SSS).²

La cérvastatine a mis à l'épreuve de manière unique ce système. Il est maintenant bien connu que la cérvastatine, quand elle est associée au gemfibrozil, présente un risque augmenté de rhabdomyolyse. En fait, une mise en garde contre la rhabdomyolyse et une mise en garde contre la prise simultanée de fibrates étaient incluses dans la monographie d'origine de la cérvastatine au moment du lancement du médicament sur le marché américain, ces mentions étant basées sur l'expérience acquise avec les statines déjà commercialisées. Les signalements rapides de cas de rhabdomyolyse après la commercialisation n'étaient donc ni inattendus ni alarmants. La décision, habituellement difficile, de prendre des mesures plus

énergiques à la suite de signalements spontanés toujours subjectifs l'était, par conséquent, encore plus ici. Je partage le point de vue de Psaty et coll.³, à savoir qu'il existe un conflit d'intérêt inhérent à la prise de telles décisions pour les fabricants de médicaments. Cependant, la cérvastatine donne une occasion unique de mettre en lumière les limites du SSS, et son mauvais emploi potentiel, et donne un aperçu de ce qu'il faudrait faire pour améliorer le système américain de surveillance des médicaments. Dans ce commentaire, les questions relatives au procès en cours, en particulier la conduite du fabricant, les dates des différentes notes internes du laboratoire, la litanie des pièces juridiques ou les accusations faites par Psaty et coll. à propos de ces différents points ne seront pas abordées. L'objectif est plutôt d'examiner ici les problèmes scientifiques et politiques soulevés par Psaty et coll., de décrire succinctement le SSS et de discuter d'une utilisation correcte de ce système et des implications des limites de celui-ci en terme d'organisation. L'histoire de la cérvastatine sert d'exemple instructif. Le laboratoire aborde dans une réponse publiée dans ce même numéro les questions juridiques posées par ce produit.

Le système de signalement spontané

Description. L'identification de possibles RIM après la commercialisation repose sur le signalement volontaire spontané à l'industrie pharmaceutique ou aux organismes de contrôle des réactions observées dans la pratique clinique, ce qui est fondamentalement une approche des années 1950.² La *Food and Drug Administration* (FDA) reçoit, chaque année, environ 280 000 de ces signalements et les regroupe dans une vaste base de données.² Il est peu fréquent (< 10 %) que les signalements soient faits directement à la FDA par les professionnels de la santé et les consommateurs. Dans plus de 90 % des cas, ce sont les fabricants qui les reçoivent et ils doivent donc traiter, analyser et communiquer à la FDA toutes les RIM qui leur ont été signalées après utilisation de leurs produits.

Affiliations des auteurs : Departments of Biostatistics and Epidemiology, Medicine, and Pharmacology, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Center for Education et Research on Therapeutics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia.

Les liens financiers sont indiqués à la fin de cet article.

Correspondance : Brian L. Strom, MD, MPH, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, 824 Blockley Hall, 423 Guardian Dr, Philadelphia, PA 19104-6021 (bstrom@cceb.med.upenn.edu).

Voir aussi p. 25, 31, 41, 52 et 55.

Un avantage majeur du SSS est qu'il regroupe l'ensemble des médicaments, prescripteurs, distributeurs et patients, tissant la toile la plus large possible pour capturer les événements. Cependant, ce système est sujet à la sous-évaluation (non reconnaissance qu'un événement est dû à un médicament) et à la sur-évaluation (attribution par erreur d'un événement indésirable à un médicament). Il est en outre sujet à une très importante sous-déclaration, les taux de signalement publiés allant en gros de moins de 1 %⁴ à 53 %, ces variations dépendant entre autres de la gravité et de la violence d'apparition des événements. Le signalement est fait un peu plus souvent pour les médicaments nouveaux ou plus récemment commercialisés que pour les plus anciens. Les taux de découverte ou de signalement des événements indésirables peuvent facilement être modifiés par des événements extérieurs (par exemple, les lettres au rédacteur en chef d'un journal médical ou grand public qui augmentent les soupçons sur les risques d'un médicament ou les lettres des laboratoires aux « Chers confrères »).

Pour calculer un taux réel de RIM, il faut un nombre exact d'événements dans la population exposée (numérateur) et un nombre exact d'individus exposés (dénominateur). Le SSS n'a ni l'un ni l'autre. Le numérateur n'est pas exact car on ne sait pas combien de RIM surviennent réellement dans une population spécifique. On ne dispose pas non plus de dénominateurs fiables ; les sponsors et la FDA connaissent les ventes pour un produit donné mais le nombre d'individus exposés au cours du temps n'est souvent pas connu. En outre, les sponsors et la FDA ne connaissent pas le nombre de personnes prenant le médicament dont la RIM aurait été signalée s'ils avaient eu un problème de ce type, ce nombre étant le dénominateur correct pour un numérateur composé uniquement du nombre de cas signalés.

Le SSS se concentre sur la détection des effets indésirables inconnus des nouveaux médicaments ; il n'est par conséquent pas expert dans l'art d'identifier les dommages médicaux provenant de RIM connues dues à un mauvais usage du médicament, à une sous-prescription, à une sur-prescription ou à d'autres erreurs médicamenteuses, bien que celles-ci affectent la santé publique plus que les effets indésirables rares non identifiés jusque là.² Ce système reste néanmoins la principale et meilleure méthode pour identifier les réactions indésirables dues aux médicaments récemment mis sur le marché.

Utilisation correcte des données du SSS. Pour citer la FDA, « à cause de ces limites, les signalements d'événements indésirables sont surtout utiles pour soulever des hypothèses plutôt que pour tester des hypothèses. »⁶ Les SSS font naître, en effet, de nombreuses hypothèses, dont la plupart ne seront jamais ni explorées ni confirmées. Transmettre aux patients ou aux professionnels de la santé des informations sur ces hypothèses non testées serait les induire terriblement en erreur dans la mesure où beaucoup sont fausses. Ceci contraste nettement avec les essais cliniques auxquels se réfèrent Psaty et coll.,³ alors que récemment la révélation publique complète des résultats de tels essais a été demandée. Je suis d'accord avec cette demande et aimerait qu'elle soit étendue aux résultats de toutes les études pharmaco-épidémiologiques. Cependant, de tels essais et études sont conçus pour tester des hypothèses, ce qui n'est pas le but du SSS.

Lors de leur analyse des données RIM, Psaty et coll.¹³ utilisent une mesure de plus en plus utilisée par les organismes de contrôle en pharmaco-épidémiologie. Les auteurs ont estimé un « taux de signalement relatif. » Ce taux présente des analogies avec le taux de

signalement proportionnel (PRR, *proportional reporting ratio*), plus souvent utilisé, qui est la fréquence relative de signalements d'un événement spécifique comparés à l'ensemble des événements signalés pour un médicament spécifique, divisée par la fréquence correspondante pour les autres médicaments. Ces mesures d'une différence exagérée dans les signalements ou « mesures d'une disproportion » ont été développées pour faciliter la reconnaissance de signaux qui devront être explorés par la suite dans des études contrôlées ; elles ont été récemment étudiées dans une revue spécialisée.⁷⁻¹⁴ Il s'agit là, cependant, d'analyses statistiques structurées de données pauvres, incomplètes et biaisées (les réactions indésirables spontanément signalées). Même si elles sont sophistiquées, les analyses de telles données peuvent facilement induire en erreur. Ces mesures sont discutables à cause des données sous-jacentes – les signalements spontanés de RIM – qui ne sont « que les présomptions des médecins traitants et des cliniciens. »⁷ Les divers biais qui affectent de telles données peuvent aisément ne pas affecter à l'identique les différents médicaments, ce qui conduit à des signalements inégaux et à des résultats incorrects si les SSS sont utilisés pour faire des comparaisons entre les médicaments. Ce n'est pas parce que les analyses sont plus sophistiquées qu'elles peuvent corriger les gros défauts de la source de données. Les pharmaco-épidémiologistes espèrent que l'utilisation des PRR permettra de tenir compte plus rapidement des hypothèses créées, bien que ceci n'ait pas encore été évalué rigoureusement. Le rôle le plus important des PRR, toutefois, reste la création d'hypothèses. En fait, certains pharmaco-épidémiologistes se demandent si les analyses d'une disproportion méritent même d'être publiées, car « ...les rapports de cas anecdotiques et les mesures d'une disproportion de ceux-ci sont de la même essence, et sont distincts des études épidémiologiques contrôlées. »⁸

Si on ne peut pas tirer de conclusions des PRR, quelle réponse peut-on apporter lorsque le « signal » d'un possible problème est détecté ? A de rares exceptions près, la réponse appropriée est d'explorer plus avant le problème au moyen d'une étude épidémiologique structurée. Décider si, et à quel moment, un signal doit déclencher une telle étude relève, cependant, de la subjectivité. Comme Psaty et coll. le notent, il existe un conflit d'intérêts inhérent à une telle décision pour le fabricant du médicament. Les actions de ce dernier vont en dépendre.

Les événements qui se sont produits autour de la cérvastatine sont instructifs. Ainsi que l'indiquent Psaty et coll., un signal a été donné par le SSS. La réponse au signal a-t-elle été donnée assez tôt ? On peut débattre de cette question, mais ni ces auteurs ni moi n'avons pris part au processus de décision. Bien qu'avec du recul on puisse avoir « 20 sur 20 », de telles décisions peuvent être difficiles à prendre quand les événements commencent tout juste à se révéler. Des réponses appropriées ont néanmoins été données, en particulier des modifications de la monographie du produit, des lettres d'information aux médecins et en fin de compte le retrait du marché. Si le fabricant avait réussi à supprimer les coprescriptions avec le gemfibrozil, ainsi qu'il avait tenté de le faire, le nombre de patients touchés par le problème aurait été beaucoup plus faible. Le fabricant avait également lancé une étude épidémiologique structurée,¹⁵ présentée et publiée à la mi-2002 sous forme de résumé ; cette étude effectuée en utilisant une large base de données de soins pris en charge confirmait une augmentation du risque associé à la cérvastatine lorsque celle-ci était prise avec du gemfibrozil. La FDA, qui avait eu accès aux mêmes données du SSS, avait effectué ses propres analyses.¹⁶ En 2002, commentant dans une lettre à la rédaction le retrait du marché de la

cérvastatine, des membres de la FDA reconnaissent qu'il n'est pas recommandé de faire des comparaisons rigoureuses entre médicaments en se basant sur ces données car de nombreux facteurs peuvent affecter leur signalement et le nombre de cas qui n'ont pas été attribués au médicament ou signalés à la FDA est inconnu. Les taux de signalement ne sont pas des taux d'incidence.¹⁶ La FDA a également lancé sa propre étude épidémiologique comparative structurée en utilisant 11 bases de données de soins pris en charge. Présentée et publiée sous forme de résumé à la mi-2004, l'étude indiquait une augmentation du risque en cas de prise simultanée de gemfibrozil et de cérvastatine et une synergie marquée entre les 2 produits.¹⁷

Implications en terme d'organisation

Quelles leçons peut-on tirer de ces expériences ? Tout d'abord, les patients et les professionnels de la santé doivent reconnaître qu'une autorisation administrative ne garantit pas la sécurité d'emploi d'un médicament. De par leur conception, les études effectuées avant la commercialisation sont limitées en taille et en durée ; la surveillance après la commercialisation reste donc essentielle. Deuxièmement, il faut suivre étroitement à la trace les nouveaux médicaments après leur mise sur le marché afin de pouvoir identifier tout nouvel effet indésirable non détecté auparavant. Actuellement, cette responsabilité incombe principalement aux fabricants des médicaments. Troisièmement, étant donné les conflits d'intérêt inhérents pour les fabricants, il est nécessaire que leurs décisions soient supervisées de manière adéquate. Une telle responsabilité incombe à la FDA, récemment renforcée à cet égard par l'apport de ressources venant des fabricants, la *Prescription Drug User Fee Act* ayant été reconduite en 2002.²

Persiste-t'il des lacunes essentielles ? Malheureusement, oui. C'est l'autorisation donnée aux nouveaux médicaments (ou leur retrait) qui retient actuellement toute l'attention. Aucun organisme n'a pour tâche principale de surveiller les médicaments plus anciens.² Et pourtant, il est reconnu que les médicaments anciens mal utilisés sont responsables de la plupart des atteintes à la santé publique dues à des RIM.² En outre, il n'existe aucun organisme officiellement responsable du développement de nouvelles méthodes de pharmaco-épidémiologie (par exemple, des façons plus rapides et plus systématiques d'aborder les hypothèses soulevées), de l'évaluation de nouvelles méthodes de recherche en pharmaco-épidémiologie (comme les PRR), de la conduite d'études pharmaco-épidémiologiques, dont les résultats ne peuvent pas être étouffés, de la formation de scientifiques dans les disciplines nécessaires pour conduire de telles recherches et de la formation des professionnels de la santé et des bénéficiaires des médicaments prescrits aux effets de ces médicaments. Aucun organisme n'est chargé d'officialiser et d'évaluer les règles permettant de décider quand et de quelle manière on doit tenir compte des signaux provenant du SSS. De même, aucun organisme n'est chargé de développer et d'évaluer de nouvelles méthodes permettant d'améliorer l'utilisation des médicaments par les médecins en pratique clinique.

Les *Centers for Education and Research in Therapeutics* (CERT), au nombre de 7, sont, aux Etats-Unis, ce qui se rapproche le plus d'un tel organisme. Ils sont situés au sein d'universités et sont financés par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ).¹⁸ Ces activités sont au cœur de la mission des CERT. Cependant, le budget pour l'année fiscale 2004 pour la totalité des actions prévues des CERT est de 5,8 millions de dollars (Dr L. Bosco, communication écrite, AHRQ, août 2004). Ceci est maigre comparé aux plus de 800 millions de dollars dépensés pour développer un seul nouveau médicament,¹⁹ aux

33,2 milliards dépensés par l'industrie pharmaceutique en 2003 en recherche et développement,¹⁹ aux 15,7 milliards de dollars dépensés par l'industrie pharmaceutique en 2000 pour la promotion des médicaments,²⁰ ou aux plus de 40 milliards de dollars qui devraient être dépensés annuellement par l'assurance maladie Medicare dans le cadre de son nouveau plan de remboursement des médicaments.²¹ La commission mixte sur l'utilisation des médicaments vendus sur ordonnance, créée sous l'impulsion du sénateur Edward Kennedy, a demandé la création d'un centre de pharmacovigilance privé à but non lucratif pour remédier à ces lacunes ; cette demande a été faite en 1980.²² Vingt-quatre ans plus tard, je me joins à Psaty et coll. pour renouveler cette demande. On pourrait soit augmenter très largement le nombre de CERT ainsi que le financement de chacun d'entre eux, soit créer un nouvel organisme. Quel que soit le choix, il est essentiel de faire cet investissement si l'on veut optimiser les résultats cliniques obtenus grâce aux sommes considérables dépensées en traitements aux Etats-Unis.

Conclusions

Les Etats-Unis dépensent chaque année 122 milliards de dollars en médicaments,²³ et, parmi les causes de décès, les RIM mortelles sont placées par certains chercheurs entre la quatrième et la sixième place.²⁴ D'après une étude du *General Accounting Office* effectuée en 1990, 51 % des médicaments autorisés présentent des effets indésirables graves qui n'avaient pas été détectés avant leur mise sur le marché.²⁵ Tous les patients et tous les médecins souhaitent avoir des médicaments plus sûrs et pouvoir en faire un usage plus sûr. Et pourtant les sommes dépensées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments sont extraordinairement faibles. Le problème essentiel ne vient pas des rares réactions indésirables aux nouveaux médicaments, bien que ce soient elles qui attirent l'attention, les ressources et les litiges. Avec du recul, on peut toujours se poser la question de savoir si un problème aurait pu être détecté plus tôt. Cependant, le déroulement des événements autour de la cérvastatine donne un bon exemple de la façon dont le système devrait fonctionner. Bien que la rhabdomyolyse ait été un effet indésirable des statines déjà connu, un signal indiquant que le taux pouvait être encore plus élevé avec cette statine a été observé et des actions ont été entreprises, guidées d'abord par une étude pharmaco-épidémiologique structurée mise en œuvre par le fabricant puis plus tard par une étude plus vaste de la FDA. Il existe, cependant, effectivement, un conflit d'intérêt lorsque l'on demande à l'industrie pharmaceutique de surveiller ses propres médicaments.

Il est donc impératif que la FDA continue à être soutenue à la fois dans ses efforts de surveillance de la tolérance des médicaments et dans ses nouvelles initiatives pour l'évaluation des risques.² A mon avis, il n'est pas nécessaire qu'un autre organisme réglementaire supervise la surveillance des nouveaux médicaments commercialisés ; on peut faire confiance à nos collègues de la FDA pour faire, avec des ressources suffisantes, ce travail. Cependant, il est également essentiel pour compléter la mission réglementaire de la FDA que la Nation s'engage à financer correctement les CERT, un centre de pharmacovigilance ou une quelconque structure analogue. Cela augmenterait nettement le champ des réponses possibles à de tels problèmes et améliorerait la rapidité et la qualité de ces réponses.

Lien financier : le Dr Strom a été consultant pour la plupart des principales compagnies pharmaceutiques, y compris les producteurs d'autres statines et pour la the US Food and Drug Administration, a été membre du Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Il a également témoigné comme

expert dans de nombreuses actions en justice, à la fois pour et contre des compagnies pharmaceutiques. Le Dr Strom a en particulier été choisi par les avocats de la défense comme expert dans des cas liés à la cerivastatine et rhabdomyolyse, dont beaucoup font encore l'objet d'action en justice. En tant que tel, il a été et continue d'être rémunéré pour des revues épidémiologiques de ce numéro et apport son point de vue d'expert, de même que pour la revue de document et de témoignages, y compris des documents sous sceau de justice. En comparaison, ce commentaire a été écrit en tant que document scientifique sur l'unique base de la littérature publiée et d'après l'expérience du Dr Strom dans ce domaine. Cet article a été écrit sans la participation des avocats représentant le fabricant de la cerivastatine. Il n'y a au aucun règlement recherché ou obtenu du sponsor ou de ses avocats, directement par le Dr Strom ou son université, pour le temps passé à préparer cet article. Le temps et le travail dépensé pour cet article l'ont été en tant que professeur à la University of Pennsylvania School of Medicine, de laquelle il a reçu un soutien de différentes sources, certains étant privés, les autres surtout publiques dont les Centers for Education and Research in Therapeutics program de la Agency for Healthcare Quality and Research.

Remerciements : je remercie chaleureusement pour leurs commentaires rédactionnels John Farrar, MD, MSCE, PhD; Robert Gross, MD, MSCE; Sean Hennessy, PharmD, MSCE, PhD; Stephen Kimmel, MD, MSCE; Judith Kinman, MA; Ebbing Lautenbach, MD, MPH, MSCE; and Rita Schinnar, MPA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Sussex, England: John Wiley & Sons; 2000:3-15.
2. Centers for Education and Research on Therapeutics (CERTs) Risk Assessment Workshop Participants. Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003; 12:653-662.
3. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA*. 2004; 292:2622-2631.
4. Graham DJ, Waller PC, Kurz X. A view from regulatory agencies. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000: 109-124.
5. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet*. 2001; 358:1872-1873.
6. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous reporting in the United States. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000:151-174.
7. Mann RD. Assessments of disproportionality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:501-502.
8. Hennessy S. Disproportionality analyses of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:503-504.
9. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT; the VAERS Working Group. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)— United States, 1991-2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:505-510.
10. Shapiro S. Clinical judgment, common sense and adverse reaction reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:511-513.
11. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT. Reply to the editorial. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:515-517.
12. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:519-523.
13. Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A, Evans S. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: "deuce." *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:525-526.
14. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. Measuring drug effects means getting a clearer signal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:527-528.
15. Yu-Iseberg KS, Chang EY, Faich GA, White TJ. Incidence of myopathy after statin drug use: a comparative cohort study [abstract]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11(suppl 1):S180.
16. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002; 346:539-540.
17. Graham DJ, Staffa JA, Schech SD, et al. Incidence of severe myopathy and rhabdomyolysis following use of HMG-CoA reductase inhibitors or fibrates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13(suppl 1):S250-S251.
18. Califf RM; the Centers for Education and Research on Therapeutics. The need for a national infrastructure to improve the rational use of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11:319-327.
19. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Pharmaceutical Industry Profile 2004*. Washington, DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America; 2004.
20. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM. Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med*. 2002; 346:498-505.
21. Iglehart JK. The new Medicare prescription-drug benefit: a pure power play. *N Engl J Med*. 2004; 350:826-833.
22. *Report of the Joint Commission on Prescription Drug Use: Final Report*. Rockville, Md: Joint Commission on Prescription Drug Use Inc; 1980.
23. Fischer MA, Avorn J. Potential savings from increased use of generic drugs in the elderly: what the experience of Medicaid and other insurance programs means for a Medicare drug benefit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13:207-214.
24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279:1200-1205.
25. US General Accounting Office. *FDA Drug Review: Postapproval Risks 1876-85*. Washington, DC: US General Accounting Office; 1990:24. Publication GAO/PEMD-90-15.