



Santé Health
Canada Canada

Commentaires de Santé Canada en réponse au Rapport du Groupe consultatif d'experts sur l'innocuité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la COX-2

Rédigé par :

Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada

19 mai 2006

Table des matières

INTRODUCTION	2
AVIS DU GCE ET APPROCHE DE SANTÉ CANADA	
1. Situation des produits à base de COX-2 sur le marché	4
2. Règlements et monographies de produit	
a) Ibuprofène	5
b) Mises en garde appropriées	6
3. Renseignements impartiaux destinés à la population	7
4. Publicité faite par l'industrie pharmaceutique	
a) Publicité s'adressant directement aux consommateurs	8
b) Publicité s'adressant aux médecins et aux pharmaciens	9
5. Lignes directrices pour la pratique clinique	10
6. Accès aux données existantes	11
7. Analyses plus poussées des données existantes	12
8. Essais futurs	12
9. Évaluation après commercialisation	13
ANNEXE I - Rapport du Groupe consultatif d'experts sur l'innocuité des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibiteurs sélectifs de la COX-2	14

INTRODUCTION

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX)-2 sont un type d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) vendus sur présentation d'une ordonnance. Ils sont principalement utilisés pour atténuer la douleur associée à l'arthrite. De nombreuses études ont montré qu'ils soulagent la douleur avec une efficacité similaire à celle des AINS classiques¹, mais certains patients semblent répondre à un type de médicament plutôt qu'à un autre. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été commercialisés pour la première fois au Canada en 1999 comme des anti-inflammatoires causant moins d'effets secondaires gastro-intestinaux (p. ex. ulcères) que les AINS classiques.

En 2004, de nouvelles données sur l'innocuité ont fait craindre que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 puissent accroître le risque de crise cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux (maladies cardio-vasculaires). Le fabricant Merck Frosst Canada, Inc. a donc retiré volontairement son produit, Vioxx, du marché mondial. De même, le fabricant Pfizer a interrompu la vente de son produit, Bextra, en raison des craintes relativement à une affection cutanée rare mais grave et du risque cardio-vasculaire.

Dans le cadre d'une évaluation de l'innocuité cardio-vasculaire de Vioxx² (roféCOXib), Bextra³ (valdéCOXib), Celebrex⁴ (céléCOXib) et meloxicam (Mobicox et formes génériques de meloxicam)⁵, Santé Canada a chargé un groupe consultatif d'experts (GCE) indépendant d'examiner l'innocuité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et ce groupe s'est réuni à Ottawa les 9 et 10 juin 2005. Le groupe était constitué de 13 personnes issues de divers domaines : rhumatologie, cardiologie, gastro-entérologie, médecine interne, médecine familiale, méthodologie des essais cliniques et épidémiologie. Deux membres du groupe étaient des représentants des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le rapport du Groupe a été rendu public le 7 juillet 2005 et a été affiché sur le site Web de Santé Canada à l'époque et est joint à l'annexe I.

¹ Les AINS classiques (ou conventionnels ou non sélectif) incluent: naproxen, didofénac, ibuprofène, indométhacine, aspirine et d'autres médicaments utilisés moins communément. Les médicaments AINS sont largement prescrits pour réduire les inflammations et la douleur; d'autres peuvent aussi réduire la fièvre.

² Vioxx, marque de fabrique déposée de Merck & Co., Inc. Utilisé sous licence.

³ Bextra, marque de fabrique déposée de Pharmacia & Upjohn Company LLC, Pfizer Canada Inc., titulaire de la licence.

⁴ Celebrex, marque de fabrique déposée de G.D. Searle & Co, Pfizer Canada Inc., titulaire de la licence.

⁵ Mobicox, marque de fabrique déposée de Boehringer Ingelheim KG.

Santé Canada a adopté de nombreuses mesures relativement à ces médicaments depuis la réunion du GCE l'an dernier, notamment :

- Maintien de l'interdiction de Vioxx et de Bextra sur le marché canadien (section 1);
- Introduction de mises en garde plus vigoureuses concernant l'augmentation du risque cardio-vasculaire associée à l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (section 2b);
- Fourniture directe de renseignements pharmacologiques impartiaux aux Canadiens par le biais de Sommaires des motifs de décisions et de MedEffect et affichage de monographies de produit sur le site Web de Santé Canada (section 3);
- Travail sur des publicités plus nuancées de médicaments destinées aux praticiens de la santé, qui décrivent clairement les avantages et les risques du médicament (section 4b);
- Constitution d'un groupe d'experts et consultation des Canadiens concernant la divulgation de l'enregistrement des essais cliniques de médicaments et des résultats des essais cliniques (section 6);
- Examen de l'information sur le risque cardio-vasculaire associé aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (section 7).

Le présent document expose les commentaires de Santé Canada sur les recommandations du GCE et l'approche qu'il compte adopter à cet égard.

AVIS DU GCE ET APPROCHE DE SANTÉ CANADA

Cette section présente l'approche de Santé Canada à la suite de l'avis formulé par le GCE en vue d'améliorer le système d'évaluation de l'innocuité des produits de santé qui relève du Ministère ou qui est directement lié au travail des programmes de réglementation de Santé Canada.

L'avis du GCE a été résumé pour chacun des neuf grandes questions. On trouvera la version intégrale du rapport du GCE à l'annexe I. Pour faciliter la consultation, l'avis cité est suivi du numéro de la section correspondante dans le rapport du GCE, dans l'ordre où elles apparaissent dans le rapport.

1. Situation des produits à base de COX-2 sur le marché

Avis du GCE : L'information disponible justifie la commercialisation de Celebrex et de Vioxx au Canada, mais ne justifie pas la commercialisation de Bextra au Canada. (Section 8)

Approche de Santé Canada

Celebrex est actuellement le seul inhibiteur de la COX-2 accessible (sur présentation d'une ordonnance seulement) au Canada. Santé Canada a demandé qu'on change la monographie du Celebrex pour y inclure des mises en garde concernant le risque cardio-vasculaire associé à ce produit (voir section 2b pour plus d'information sur les changements apportés à la monographie de produit).

Vioxx n'est pas actuellement vendu au Canada. À la suite du retrait de Vioxx du marché en 2004, les titulaires de l'autorisation de mise en marché (AMM) devraient soumettre à Santé Canada une présentation de drogue nouvelle (PDN) qui répond de façon satisfaisante aux problèmes touchant l'innocuité cardio-vasculaire pour que les ventes de Vioxx reprennent au Canada.

Bextra n'est pas actuellement vendu au Canada. L'autorisation de mise en marché de Bextra au Canada a été retirée à cause d'un profil risques-avantages défavorable. Les titulaires de l'Autorisation de mise en marché (AMM) devraient soumettre à Santé Canada une présentation de drogue nouvelle (PDN) qui répond de façon satisfaisante aux problèmes d'innocuité cardio-vasculaire pour que les ventes de Bextra reprennent au Canada.

Santé Canada a émis des avis concernant Celebrex, Vioxx et Bextra, qui sont affichés sur le site Web de Santé Canada à l'adresse suivante : http://hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/index_f.html

2. Règlements et monographies de produit

a) Ibuprofène

La discussion du Groupe consultatif ne portait pas sur les AINS traditionnels, mais les experts ont soulevé quelques préoccupations au sujet de l'ibuprofène, un AINS traditionnel qui n'est pas un inhibiteur de la COX-2. Ce produit en vente libre n'est indiqué, selon son étiquette, que pour le soulagement à court terme de la douleur et de la fièvre. Mais en réalité, il serait, selon le GCE, souvent utilisé de façon chronique et à forte dose, même si le produit en vente libre est disponible uniquement en comprimé à dose relativement faible.

Avis du GCE : Santé Canada devrait envisager que l'ibuprofène ne soit vendu qu'après discussion avec un pharmacien du risque cardio-vasculaire et devrait s'assurer que les risques d'événements cardio-vasculaires soient décrits de façon évidente dans les documents que reçoivent les personnes au moment de se procurer le médicament de même que dans toutes les notices d'accompagnement du produit. (Section 10b)

Approche de Santé Canada

Le choix du point de vente des médicaments (c.-à-d. si un médicament est placé derrière le comptoir du pharmacien ou sur les tablettes de la pharmacie) n'est pas réglementé en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Ce sont les provinces qui réglementent ces activités dans des textes concernant la pratique de la pharmacie.

Santé Canada a communiqué avec l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP) de même qu'avec chaque organisme provincial et territorial de réglementation concernant l'avis du GCE au sujet de l'accès à l'ibuprofène. L'ANORP a répondu qu'elle examinerait l'avis.

Santé Canada a également évalué soigneusement les données sur l'innocuité de l'ibuprofène et a conclu qu'il n'y avait aucune preuve d'augmentation du risque cardio-vasculaire associée à l'ibuprofène lorsqu'il est utilisé dans les conditions recommandées sur l'étiquette des produits en vente libre contenant de l'ibuprofène (dose maximale de 1200 mg pendant une période ne dépassant pas cinq jours consécutifs). De même, l'ibuprofène à une concentration supérieure de 400 mg par comprimé est vendu sur présentation d'une ordonnance. Aucun changement concernant le risque cardio-vasculaire dans l'étiquetage des médicaments vendus sans ordonnance qui contiennent de l'ibuprofène n'est donc envisagé pour le moment.

2. Règlements et monographies de produit

b) Mises en garde appropriées

Avis du GCE : Des mises en garde appropriées concernant les risques associés aux AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 devraient être ajoutées dans la monographie de produit, et la documentation devrait être remise au patient. L'information offerte aux patients devrait être simple et décrire de façon brève et concise les principaux avantages et risques de ces médicaments. (Section 10b)

Approche de Santé Canada

Santé Canada est en train de mettre à jour la Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) afin de présenter des mises en garde qui devront être intégrées dans toutes les monographies de produits de prescription de la famille des AINS. Les inhibiteurs de la COX-2 sont un type d'AINS. (Pour plus d'information sur les monographies de produit, prière de se reporter à la section 3).

Dans la première mise en garde, on décrit l'association des AINS à une augmentation de l'incidence d'événements cardio-vasculaires artériothrombotiques (p. ex. crise cardiaque, AVC) et gastro-intestinaux (p. ex. ulcère) et on recommande de limiter l'utilisation du médicament de façon que le patient prenne la dose efficace la plus faible pendant la plus courte période possible.

La deuxième et la troisième mise en garde découragent l'utilisation des AINS dans le contexte d'un pontage aortocoronarien, ainsi que durant le troisième trimestre de la grossesse ou durant l'allaitement.

La dernière mise en garde incite les professionnels de la santé à se montrer prudents lorsqu'ils prescrivent des AINS à tout patient souffrant d'une cardiopathie ischémique, d'une maladie cérébro-vasculaire (p. ex. AVC) ou d'une insuffisance cardiaque congestive.

Ces renseignements sont également fournis dans la section Renseignements pour le patient dans la monographie de produit et y sont présentés en termes vulgarisés.

3. Renseignements impartiaux destinés à la population

Avis du GCE : Le public devrait avoir accès à une information équilibrée et impartiale sur ces médicaments, information à laquelle il peut accéder par différentes avenues : le Web, la documentation offerte à leur pharmacie, la documentation offerte par des groupes comme la Société d'arthrite et la documentation offerte par des organismes professionnels comme le Collège des médecins de famille. Le Groupe consultatif encourage tous ces groupes à se concerter le plus tôt possible afin d'élaborer et d'harmoniser le contenu d'une telle documentation. (Section 10c)

Approche de Santé Canada

Santé Canada a lancé plusieurs initiatives pour permettre aux professionnels de la santé et à la population d'avoir accès à des renseignements nuancés et impartiaux sur les produits médicaux. L'une est l'initiative des Sommaires des motifs de décision (SMD) qui a été lancée en janvier 2005 et qui témoigne des efforts de Santé Canada en vue d'améliorer la transparence du processus d'évaluation réglementaire des médicaments et du matériel médical. Publiés sur le site Web de Santé Canada, les SMD décrivent les données scientifiques et celles sur les avantages d'un produit par rapport à ses risques que Santé Canada utilise pour décider d'autoriser ou non la commercialisation d'un médicament ou d'un instrument médical. Ces documents s'adressent à tous les Canadiens qui veulent connaître le fondement des décisions de Santé Canada relativement à un médicament ou à un instrument médical donnés. Grâce aux SMD, les professionnels de la santé et les patients canadiens disposent de plus d'information pour faire des choix thérapeutiques éclairés.

Santé Canada va également de l'avant avec ses projets d'afficher les monographies de produit sur le site Web de Santé Canada afin d'accroître la transparence et de fournir plus rapidement des renseignements sur l'innocuité des médicaments. La monographie de produit est un document scientifique factuel sur un médicament qui décrit les propriétés, les allégations, les indications et le mode d'emploi du médicament et qui contient d'autres renseignements qui peuvent faciliter l'usage optimal, sûr et efficace du médicament. Les monographies de produit ne renferment pas de matériel promotionnel. Elles sont soumises à Santé Canada dans le cadre du processus d'autorisation d'un médicament et doivent respecter la réglementation de Santé Canada. Les promoteurs utilisent les monographies de produit pour informer les médecins, les pharmaciens, les infirmières et d'autres professionnels de la santé ainsi que le grand public concernant l'usage approprié du médicament.

Santé Canada a également lancé MedEffet en 2005 pour permettre un accès centralisé à des renseignements fiables et pertinents sur l'innocuité des produits de santé dès que cette information est accessible, dans un endroit facile à trouver sur le site Web de Santé Canada. Seront également affichés sur ce site Web les derniers avis, mises en garde et rappels diffusés par Santé Canada concernant des médicaments à usage thérapeutique, des produits de santé naturels et des instruments médicaux. L'adresse du site Web de MedEffet est : <http://www.medeffet.ca>.

4. Publicité faite par l'industrie pharmaceutique

a) Publicité s'adressant directement aux consommateurs

Avis du GCE : Le Groupe consultatif a fortement appuyé l'interdiction continue de la publicité adressée directement aux consommateurs par ceux qui profitent financièrement de ces médicaments. (Section 10d)

Approche de Santé Canada

Santé Canada doit faire appliquer la disposition du *Règlement sur les aliments et drogues* (article C.01.044) qui interdit la publicité orientée directement vers le consommateur. Le Ministère reconnaît que cet interdiction vise d'abord à protéger la santé et la sécurité des Canadiens.

4. Publicité faite par l'industrie pharmaceutique

b) Publicité s'adressant aux médecins et aux pharmaciens

Avis du GCE : La publicité et les visites de délégués médicaux (destinées aux médecins et aux pharmaciens) pour tous les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et les AINS devraient mentionner très clairement le risque accru d'hypertension, d'œdème, de maladies rénales et d'événements cardio-vasculaires et l'équivalence thérapeutique sur le plan du soulagement de la douleur de tous les médicaments de cette classe. (Section 10d)

Approche de Santé Canada

Santé Canada collabore de façon continue avec le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique (CCPP), un organisme canadien indépendant de pré-autorisation de la publicité qui est reconnu par Santé Canada depuis 1976, afin d'offrir des publicités nuancées aux professionnels de la santé. Le CCPP dispose d'une politique et d'un Code d'agrément de la publicité qui obligent les publicitaires à inclure des mises en garde en caractères gras et dans des encadrés dans le matériel promotionnel de même que toute information importante concernant les mises en garde dans la publicité s'adressant aux professionnels de la santé. La version la plus à jour de la monographie de produit de l'inhibiteur sélectif de la COX-2 qui demeure sur le marché canadien contient une mise en garde en caractères gras concernant l'augmentation des risques d'événements cardio-vasculaires; le matériel publicitaire destiné aux professionnels de la santé inclurait donc cette information.

De plus, le CCPP a lancé un projet en 2005 visant à améliorer la qualité de la communication pharmaceutique dans tous les principaux types de médiums destinés aux professionnels de la santé, en commençant par celui le plus en vue, la publicité dans les revues médicales. La nouvelle formule publicitaire proposée présente un message plus « équilibré » sur les avantages et les risques associés à l'utilisation d'un produit, met en lumière les principaux risques et inclut des renseignements posologiques révisés où figurent les données les plus importantes contenues dans la monographie de produit. Le conseil d'administration du CCPP a approuvé le projet de révision du Code du CCPP, et des propositions ont été soumises pour le nouveau mode de présentation. Les intervenants seront consultés (été/automne 2006) et SC aura l'occasion de commenter les révisions du Code.

5. Lignes directrices pour la pratique clinique

Avis du GCE : On devrait élaborer et disséminer des lignes directrices à l'intention des médecins et des pharmaciens. Ces lignes directrices devraient décrire les avantages et les risques des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, de même que leurs indications, d'une façon claire et impartiale. On devrait se rappeler que la vaste majorité des AINS sont prescrits par des médecins de famille et non par des spécialistes. Les lignes directrices doivent être mises à jour régulièrement étant donné le contexte rapidement changeant des essais cliniques et des données. (Section 10e)

Approche de Santé Canada

La pratique clinique ne relève pas de Santé Canada, qui est toutefois disposé à aider d'autres organisations (telles que l'Association médicale canadienne) à élaborer des guides de pratique clinique.

Comme il a été mentionné au point 2b, Règlements et monographies de produit, Santé Canada est en train de mettre à jour l'ébauche de la Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) afin de présenter des mises en garde qui seront intégrées dans les monographies de produit d'AINS prescrits. Les inhibiteurs de la COX-2 sont un type d'AINS. Ce document d'orientation est à la disposition des professionnels de la santé, notamment des médecins de famille, qui recherchent de l'informations sur les AINS.

6. Accès aux données existantes

Avis du GCE : Le Groupe a fortement recommandé que lorsque Santé Canada examine un médicament en vue de sa commercialisation, les fabricants pharmaceutiques soient dans l'obligation de rendre publiques **toutes** les données (publiées et non publiées) provenant d'essais randomisés terminés et d'autres études portant sur l'innocuité et l'efficacité de leurs médicaments et d'enregistrer publiquement tous les essais en cours. En outre, les règlements canadiens devraient être modifiés de façon à garantir que tous les documents soumis à Santé Canada à l'appui de la demande d'homologation d'un médicament (de même que l'évaluation faite par Santé Canada de ce médicament) soient accessibles au public. (Section 11a)

Approche de Santé Canada

Santé Canada est déterminé à accroître la transparence des renseignements sur les médicaments. Prière de se reporter au point 3 pour plus d'information sur les initiatives dans ce domaine.

Santé Canada a créé un Groupe de travail externe (GTE) sur l'enregistrement des essais cliniques (indication qu'un essai a lieu ou aura lieu) et la divulgation (communication des résultats des essais cliniques). Le GTE s'est rencontré les 27 et 28 avril 2006 pour proposer des façons d'améliorer l'accès public aux données sur les essais cliniques (sauf lorsqu'il y a des raisons légitimes et impérieuses de protéger la vie privée ou le caractère confidentiel des activités commerciales) au Canada. En élaborant les options, le GTE a tenu compte des commentaires reçus lors des consultations publiques effectuées par Santé Canada sur cette question à l'été 2005 de même que des travaux en cours à l'échelle nationale et internationale. Une consultation publique basée sur le Web aura lieu en juin 2006 et permettra de recueillir des commentaires sur les options proposées. À l'automne 2006, le GTE se réunira une deuxième fois pour examiner les commentaires de la population concernant les options proposées et présentera alors une recommandation finale à Santé Canada quant à la façon de procéder pour l'enregistrement des essais cliniques au Canada.

7. Analyse plus poussée des données existantes

Avis du GCE : Une analyse plus approfondie des données existantes sur les AINS provenant des essais de médicament devrait être effectuée afin de protéger la sécurité des patients. Cette analyse devrait être effectuée par un groupe indépendant, crédible sur le plan clinique qui connaît bien les questions méthodologiques et il devrait bénéficier d'un soutien logistique et financier sans restriction de la part des fabricants d'inhibiteurs de la COX-2. (Section 11b)

Approche de Santé Canada

Les experts de Santé Canada ont terminé l'examen des questions touchant l'innocuité cardio-vasculaire des AINS sélectifs de la COX-2. Le rapport sur le risque cardio-vasculaire associé aux AINS sélectifs de la COX-2 sera affiché sur le site Web de Santé Canada.

8. Essais futurs

Avis du GCE : Le Groupe consultatif trouve que les prochaines études des inhibiteurs de la COX-2 devraient avoir la même ampleur que l'étude TARGET du lumiracoxib et devraient avoir la puissance suffisante pour permettre d'identifier le risque cardio-vasculaire de même que le risque gastro-intestinal. (Section 11c).

Remarque - l'étude TARGET est un essai clinique publié qui compare le lumiracoxib (inhibiteur sélectif de la COX-2 qui n'est pas vendu au Canada) avec deux autres AINS, le diclofénac et le naproxen.

Approche de Santé Canada

Santé Canada aimerait bien avoir les résultats d'essais cliniques de la taille de ceux pour le lumiracoxib afin que les risques tant cardio-vasculaires que gastro-intestinaux puissent être adéquatement caractérisés et être pris en compte dans l'étiquetage. En outre, SC souhaiterait qu'il y ait des études de suivi de plus longue durée pour déterminer l'innocuité et l'efficacité à long terme des médicaments.

9. Évaluation après commercialisation

Avis du GCE : Il convient d'utiliser différents types de plans d'étude de même que des essais randomisés et des rapports spontanés (volontaires) de réactions indésirables à des médicaments. Des études d'observation bien menées s'appuyant sur des renseignements tirés de bases de données peuvent fournir des renseignements sur les risques et les avantages réels de ces médicaments. Ces études peuvent également être utilisées pour contrôler l'utilisation réelle des AINS, renseignements qui peuvent être communiqués aux patients, aux médecins et aux pharmaciens, s'il appert que leur utilisation pourrait être « inappropriée ». (Section 11d)

Approche de Santé Canada

Santé Canada examine toutes les données disponibles provenant de diverses sources lorsqu'il évalue l'innocuité d'un médicament vu que différents types de données comportent différents avantages et inconvénients. Il consulte également des experts et des représentants des patients à l'extérieur du Ministère pour avoir le point de vue plus large des milieux cliniques et des patients. Tout changement recommandé dans l'usage d'un médicament qui dérive de ce processus est ensuite communiqué aux médecins, aux pharmaciens et au grand public.

L'évaluation des problèmes d'innocuité des médicaments se fonde sur des preuves; mais ce n'est pas un processus bien tranché. Les experts de Santé Canada compilent et analysent chaque type de données dès qu'elles deviennent accessibles en tenant compte de leurs forces et de leurs faiblesses. Par exemple :

- Les essais randomisés sont habituellement bien contrôlés et exempts de biais, mais le nombre de participants est souvent trop petit pour qu'on puisse détecter des réactions indésirables rares.
- Les études d'observation qui s'appuient sur des renseignements tirés de bases de données sont utiles pour déterminer s'il y a un effet secondaire particulier chez des patients auxquels on a prescrit un médicament donné; toutefois, certaines informations clés comme la prise d'autres médicaments par le patient sont souvent absentes et ces études ne peuvent déterminer de façon fiable si le médicament est de fait responsable de l'effet secondaire.
- Des rapports de qualité faisant état de réactions indésirables à un médicament fournissent également des renseignements utiles, en particulier au sujet des événements indésirables rares de même que durant la période où un nouveau médicament est introduit pour la première fois sur le marché.

Vu les forces et les faiblesses de chaque source d'information, il est important et essentiel que Santé Canada examine plusieurs types d'information lorsqu'il évalue l'innocuité d'un médicament.

ANNEXE I

Rapport du Groupe consultatif d'experts sur l'innocuité des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibiteurs sélectifs de la COX-2

REMARQUE : Les opinions exprimées dans ce rapport sont celles du Groupe consultatif d'experts et ne représentent pas nécessairement le point de vue officiel de Santé Canada.

1. Mandat du Groupe consultatif d'experts

Les questions suivantes avaient été soumises au Groupe consultatif d'experts afin qu'ils y répondent¹:

1. Célébrex (céléCOXib), Bextra (valdéCOXib) et Vioxx (roféCOXib) augmentent-ils sensiblement le risque d'événements cardio-vasculaires comme les crises cardiaques et les accidents cérébro-vasculaires?
2. Quel est le rôle de l'usage concomitant de l'aspirine à faible dose pour réduire le risque cardio-vasculaire chez les patients traités aux inhibiteurs de la COX-2.
3. L'ensemble des avantages et des risques de Célébrex, Bextra et Vioxx justifie-t-il la commercialisation de ces médicaments au Canada?
4. Existe-t-il des populations de patients chez qui les risques éventuels de Célébrex, Bextra et Vioxx l'emportent sur les avantages?
5. Quelles mesures le Groupe consultatif recommande-t-il que Santé Canada pense à mettre en place afin d'assurer l'usage le mieux approprié de Célébrex, Bextra et Vioxx?
6. Quels sont les essais cliniques et les études additionnelles essentielles à une évaluation plus poussée d'un éventuel risque cardio-vasculaire de tous les AINS (traditionnels et les inhibiteurs de la COX-2)?

2. Composition du Groupe consultatif d'experts

Le Groupe consultatif d'experts composé de 13 membres comprenait trois rhumatologues, deux personnes atteintes d'arthrite rhumatoïde, deux cardiologues, deux internistes généralistes, deux spécialistes de la méthodologie, un gastroentérologue et un médecin de famille¹. Des renseignements sur leurs éventuels conflits d'intérêt sont disponibles¹.

3. Délibérations du Groupe consultatif d'experts

Le Groupe consultatif s'est réuni à Ottawa les 9 et 10 juin 2005. Avant la réunion, Santé Canada avait fourni au Groupe des sommaires de données pertinentes sur des essais cliniques, des renseignements sur des données d'après commercialisation et des manuscrits publiés d'essais randomisés et d'études par observation que Santé Canada trouvait les plus pertinentes pour le Groupe consultatif d'experts. Certains des essais

cliniques et des renseignements après commercialisation fournis par Santé Canada sont accessibles au public et d'autres non. Cependant, les renseignements confidentiels fournis par Santé Canada n'ont pas suscité de conclusions différentes de la part du Groupe consultatif d'experts que s'il avait seulement basé son rapport sur l'information présentement du domaine public.

Le 9 juin, le Groupe consultatif d'experts a entendu des présentations et il a pu poser des questions aux personnes suivantes : les fabricants de Célébrex, Bextra, Vioxx et lumiraCOXib, des représentants du public et des groupes intéressés, des experts non affiliés à l'industrie (les docteurs Dubé et Baigent, des universitaires qui avaient complété des études systématiques des effets gastro-intestinaux et cardio-vasculaires des inhibiteurs de la COX-2 respectivement), et de Santé Canada¹. Le Groupe consultatif d'experts a également étudié des commentaires soumis par le public sur le site web de Santé Canada¹.

Le 10 juin, le Groupe consultatif d'experts a délibéré en privé et il a complété son rapport dans les semaines qui suivirent.

¹ http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/cox2/index_e.html#hcpres

4. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et le soulagement de la douleur

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sont indiqués pour le traitement de divers types d'arthrite inflammatoire comme l'arthrite rhumatoïde. Ils sont également bénéfiques chez certains patients souffrant de fièvre, d'ostéo-arthrite, de douleurs squeletto-musculaires non spécifiques et d'autres syndromes de la douleur - ces derniers représentent les conditions pour lesquelles des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sont le plus souvent prescrits.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent bloquer deux voies cellulaires cyclo-oxygénases. Les médicaments précédents (auxquels ce rapport réfère comme des AINS) sont plus ou moins non sélectifs et bloquent à la fois COX-1 et COX-2, bien qu'il existe une variabilité considérable dans leur sélectivité de la COX. Plus récemment, ce qu'on appelle des inhibiteurs de la COX-2 dont la sélectivité inhibe la COX-2. La raison d'être du développement des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 vient de l'observation que les AINS non sélectifs traditionnels, en inhibant l'enzyme de la COX-2, diminuaient la formation des prostaglandines gastro-intestinales protectrices et favorisaient ainsi le développement d'ulcères du tractus gastro-intestinal supérieur, une source importante de morbidité et de mortalité. On supposait que les inhibiteurs de la COX-2 seraient moins susceptibles de causer des ulcères que les AINS traditionnels.

L'aspirine est un médicament anti-inflammatoire possédant des propriétés cardioprotectrices bien établies et on ne la considère pas comme un AINS dans ce rapport.

Le premier AINS a été commercialisé au Canada dans les années 1950 et présentement, plusieurs AINS sont disponibles au Canada. Tous sont des médicaments d'ordonnance sauf pour l'ibuprofène (Advil et Motrin) qui sont disponibles en vente libre pour le soulagement à court terme de la douleur et de la fièvre. Le premier inhibiteur de la COX-2 a été commercialisé au Canada en 1998. En 2003, trois inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étaient disponibles au Canada - Célébrex, Bextra et Vioxx. Cependant, en septembre 2004, Vioxx a été volontairement retiré du marché par Merck à cause de préoccupations à l'égard d'une toxicité

cardio-vasculaire et, plus récemment, les ventes de Bextra ont été volontairement suspendues par le fabricant à cause de préoccupations à l'égard d'une toxicité cutanée. Au moment de ce rapport, Célébrex est le seul inhibiteur de la COX-2 qui continue à être disponible au Canada. Les inhibiteurs de la COX-2 ont également été évalués dans d'autres processus de maladies comme la maladie d'Alzheimer et les polypes précancéreux du grand côlon.

De nombreux essais aléatoires ont établi les bienfaits des AINS et des inhibiteurs de la COX-2 pour le soulagement de la douleur aiguë et subaiguë; peu d'études ont suivi des patients pour plus que des semaines et des mois. Chez les groupes de patients étudiés dans des essais cliniques, aucun anti-inflammatoire ne s'est clairement avéré plus efficace qu'un autre. Cependant, malgré l'absence d'éléments probants rigoureux, il est largement accepté en pratique clinique que certains patients répondent à un anti-inflammatoire et non à un autre, que l'efficacité d'une anti-inflammatoire peut s'estomper avec le temps chez un patient en particulier; et que le même patient peut alors répondre à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. Le Groupe consultatif d'experts a entendu plusieurs commentaires de la part du public et des fabricants (tant à la réunion du 9 juin que par le biais du site web de Santé Canada) qu'appuient ces assertions et il croit qu'une vaste sélection d'anti-inflammatoires est souhaitable.

5. Justification pour des AINS à haut niveau d'inhibition de la COX-2

L'effet secondaire le plus reconnu des AINS est la toxicité gastro-intestinale qui se manifeste le plus fréquemment par des nausées et des douleurs abdominales (appelées « dyspepsie »), et moins fréquemment par l'ulcère gastro-duodéal (qui peut mener à des complications comme d'importants saignements, des obstructions et des perforations). Bien que l'on ait jamais démontré que les inhibiteurs de la COX-2 soient plus efficaces que les AINS pour soulager la douleur, ils sont devenus largement prescrits parce que plusieurs essais aléatoires et examens systématiques ont démontré que les inhibiteurs de la COX-2 causent moins de nausées et de douleurs abdominales et moins d'ulcères gastro-duodéaux que les AINS. Pour les patients qui ont participé à des essais aléatoires, on estime à environ 125 le nombre requis pour une année de traitement afin d'éviter un ulcère sanglant, une perforation ou une obstruction lorsqu'un inhibiteur de la COX-2 est comparé à un AINS. Bien sûr il existe des stratégies gastro-protectrices de rechange pour ceux qui nécessitent des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'utilisation concomitante du misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons. Pourtant, les inhibiteurs de la COX-2 ont été commercialisés de façon agressive et adoptés par les praticiens comme des alternatives « sûres » aux AINS, de telle sorte qu'en moins d'un an d'homologation, on a vu une augmentation marquée du nombre total de Canadiens et de Canadiennes qui utilisaient des agents anti-inflammatoires.

Plusieurs Canadiens et Canadiennes prennent ces médicaments - des études suggèrent qu'entre 15 et 24 % de Canadiens et de Canadiennes âgés de 65 ans et plus ont pris une prescription d'agent anti-inflammatoire non stéroïdiens au cours de l'année précédente. L'usage type peut varier de quelques jours pour une douleur aiguë à un usage continu pendant des mois et même des années pour l'arthrite rhumatoïde chronique. La proportion de la consommation d'anti-inflammatoires d'ordonnance prise en compte pour les inhibiteurs de la COX-2 varie par province, probablement dû, au moins en partie, aux différentes politiques de remboursement et de restriction d'accessibilité - par exemple, pour les personnes de plus de 65 ans, en 2003 cette proportion était de 70% de l'usage de toutes les anti-inflammatoires non stéroïdiens au Québec et 4%

en Colombie-Britannique. À cause du grand nombre de personnes qui prennent des anti-inflammatoires en général et des inhibiteurs de la COX-2 en particulier, la récente préoccupation à l'égard de la toxicité cardio-vasculaire des inhibiteurs de la COX-2 a d'importantes implications sur la santé de la population.

6. Célébrex, Bextra et Vioxx augmentent-ils sensiblement le risque d'événements cardio-vasculaires comme la crise cardiaque et l'accident cérébro-vasculaire?

a) Les inhibiteurs de la COX-2 comparés aux anti-inflammatoires : des essais randomisés à court terme (12 semaines ou moins) démontrent de façon constante que ces trois médicaments augmentent la fréquence de pression artérielle élevée et d'œdème périphérique et cause une diminution de la fonction rénale. Le Groupe consultatif d'experts a été convaincu que tous les inhibiteurs de la COX-2 augmentent le risque d'événements cardio-vasculaires cliniquement importants (une constellation de décès dû à des causes vasculaires, de crise cardiaque et d'accident cérébro-vasculaire) comparés au placebo. Cette conclusion était basée sur les résultats de plusieurs essais individuels randomisés et une revue systématique de 138 essais randomisés d'une durée d'au moins quatre semaines impliquant 144 296 patients, présentée au Groupe consultatif d'experts par le docteur Colin Baigent (revue qui n'est pas encore disponible pour diffusion publique car elle est à l'étude pour publication approuvée par des collègues). La revue a démontré une augmentation relative statistiquement importante de 41% d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique chez les patients traités aux inhibiteurs de la COX-2 par rapport à ceux traités au placebo. Les estimations d'un risque accru associé à Vioxx, Célébrex et Bextra étaient similaires, bien que les données pour Bextra étaient considérablement moins abondantes que pour les deux autres médicaments.

Le Groupe consultatif a trouvé que cette augmentation des événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique était associée tant avec l'utilisation à court terme qu'à l'utilisation à long terme des inhibiteurs de la COX-2. La magnitude absolue du risque accru dépend de la durée de l'utilisation (risque absolu plus grand avec une durée d'utilisation plus longue), le risque de maladie cardio-vasculaire sous-jacent du patient (plus grand risque absolu chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque pour une maladie cardio-vasculaire) et peut-être de la dose utilisée. Le docteur Baigent a observé un risque absolu accru de 0,3% par année d'événements cardio-vasculaires en comparant les inhibiteurs de la COX-2 au placebo. Cette observation était basée sur une revue systématique d'essais cliniques randomisés dont la plupart étaient de courte durée. Ainsi, le risque accru absolu pour une utilisation d'au-delà d'une année n'est pas connu, bien que le Groupe consultatif ait trouvé que le risque absolu est susceptible d'augmenter avec l'utilisation prolongée.

b) Les inhibiteurs de la COX-2 comparés aux AINS : les essais randomisés ont démontré de façon constante que les AINS augmentent également le risque d'hypertension et d'œdème comparés au placebo. Le professeur Baigent n'a pas comparé les résultats cardio-vasculaires des patients recevant des inhibiteurs de la COX-2 avec tous les AINS; il a plutôt comparé séparément les patients recevant des inhibiteurs de la COX-2 avec les patients recevant des AINS non naproxènes avec ceux qui recevaient des inhibiteurs de la COX-2 avec naproxen (à cause d'une hypothèse spécifiée au préalable que le naproxen comporterait un risque d'événements cardio-vasculaires moins élevé que les autres AINS). Il a observé une diminution relative statistiquement non significative de 12% d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique chez les patients traités aux inhibiteurs de la COX-2

en comparaison avec ceux traités aux AINS non naproxènes. Il a également observé une augmentation relative statistiquement significative de 57% d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique chez les patients traités aux inhibiteurs de la COX-2 en comparaison de ceux traités au naproxen. Le Groupe consultatif n'était pas entièrement d'accord à savoir si cette analyse établissait que le naproxen présente un meilleur profil de sécurité cardio-vasculaire que d'autres AINS ou si ceci devrait être interprété comme une observation suggestive méritant une confirmation plus poussée. Cependant, le Groupe consultatif était d'accord que cette analyse suggérait que les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non naproxènes présentaient un profil de risque cardio-vasculaire similaire.

c) Résumé : le Groupe consultatif croit que, comme groupe, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont associés à un risque accru d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique en comparaison avec le placebo et que ce risque accru est similaire au risque associé à la plupart des AINS. Ce risque accru est présent pour tous les patients qui prennent des agents anti-inflammatoires (à l'exception peut-être du naproxen), mais les risque absolu s'accroît avec une utilisation à plus long terme et avec la présence de facteurs de risque ou d'antécédents de maladie cardio-vasculaire. Le naproxen peut être associé à un moindre risque que d'autres agents anti-inflammatoires.

7. Quel est le rôle de l'usage concomitant de l'aspirine à faible dose pour réduire le risque cardio-vasculaire chez les patients traités aux inhibiteurs de la COX-2?

Il est théoriquement possible que l'usage concomitant de l'aspirine à faible dose avec les inhibiteurs de la COX-2 puisse protéger contre le risque accru d'événements cardio-vasculaires. D'autre part, il est également possible que l'usage concomitant de l'aspirine puisse inverser l'effet protecteur des inhibiteurs de la COX-2 sur l'ulcère duodéal (en comparaison avec les AINS).

Les éléments probants disponibles, basés sur des revues systématiques d'essais randomisés, suggèrent que le risque d'ulcère duodéal chez les patients qui prennent à la fois un inhibiteur de la COX-2 et de l'aspirine est similaire au risque des patients qui prennent des AINS - ainsi, l'addition de l'aspirine réduit sensiblement ou élimine la diminution de l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux manifestés avec les inhibiteurs de la COX-2 en comparaison avec les AINS.

Le Groupe consultatif était déçu que l'on n'ait pas effectué une revue systématique de l'effet de l'addition de l'aspirine à un inhibiteur de la COX-2 sur des événements cardio-vasculaires. Le Groupe consultatif n'a pas reçu de données convaincantes à l'effet que l'addition de l'aspirine aux inhibiteurs de la COX-2 protège contre le risque accru d'une maladie cardio-vasculaire.

8. L'ensemble des avantages et des risques de Célébrex, Bextra et Vioxx justifient-ils la commercialisation de ces médicaments au Canada?

Ces médicaments sont tous les trois des agents anti-inflammatoires efficaces et ils sont associés à une diminution de la fréquence à la fois de l'intolérance gastro-intestinale et de l'ulcère duodéal en comparaison avec des AINS. Du même coup. Ces trois médicaments augmentent la fréquence de l'hypertension, de l'oedème, de maladies rénales et d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique, qui semblent similaires en magnitude à ceux

associés aux AINS. La décision à savoir s'il est justifié de commercialiser ces médicaments au Canada dépend de l'interprétation donnée à leurs risques et avantages et à la quantité d'information disponible pour chacun de ces médicaments en particulier.

Le Groupe consultatif d'experts est d'avis que l'information disponible **justifie** la commercialisation de Célébrex au Canada (Vote : 13 en faveur, 0 contre). Cet avis est fondé sur : a) le risque accru de maladie cardio-vasculaire causée par Célébrex semble similaire à celui de la plupart des AINS, b) le risque de troubles gastro-intestinaux causés par Célébrex semble moindre que la plupart des AINS, et c) les patients bénéficient du choix d'une variété de médicaments pour soulager la douleur.

Le Groupe consultatif d'experts est d'avis que l'information disponible **justifie** la commercialisation de Vioxx au Canada (Vote : 12 en faveur, 1 contre). La justification de la position de la majorité était similaire à celle invoquée pour Célébrex. La majorité trouvait qu'aucune étude additionnelle de Vioxx n'était requise avant que Vioxx ne soit remis sur le marché, mais elle insistait fortement pour que les études mentionnées dans la section 11b) devraient être entreprises immédiatement par un groupe indépendant appuyé par les fabricants de tous les coxibs. La personne qui a voté contre l'autorisation de commercialisation de Vioxx trouvait que l'ensemble des études randomisées et des études par observation suggérait que Vioxx causait un plus grand risque de dommage cardio-vasculaire que Célébrex (particulièrement pris en plus grandes doses) et que ce risque était suffisamment grand pour continuer d'interdire la commercialisation de Vioxx, puisque notamment des alternatives sont disponibles.

Le Groupe consultatif d'experts est d'avis que l'information disponible **ne justifie pas** la commercialisation de Bextra au Canada (Vote : 8 en faveur, 5 contre). La majorité qui a voté que Bextra ne devrait pas être commercialisé au Canada à ce moment-ci trouvait que a) il existe peu d'information sur le risque cardio-vasculaire à long terme de Bextra (bien que les effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la COX-2 peuvent représenter un « effet de classe », certains inhibiteurs de la COX-2 peuvent avoir un plus grand effet cardio-vasculaire que d'autres), b) il existe des préoccupations à l'égard d'un éventuel risque accru de graves réactions cutanées adverses (même si la fréquence absolue de ces réactions semble minime, les conséquences de ces réactions peuvent s'avérer graves et parfois fatales), et c) un certain nombre d'autres agents anti-inflammatoires possédant des renseignements plus complets sur leurs avantages et leurs dommages sont déjà sur le marché. On s'inquiétait que si l'on permettait à Bextra de revenir sur le marché, il pourrait être utilisé comme agent anti-inflammatoire de « première ligne », même si les renseignements sur le médicament renfermaient des mises en garde sur sa toxicité pour la peau. La minorité qui a voté que Bextra devrait être commercialisé trouvait que a) le risque accru de maladie cardio-vasculaire causée par Bextra susceptible d'être similaire aux autres inhibiteurs de la COX-2, b) le nombre de patients souffrant de graves réactions cutanées adverses est très minime et similaire à plusieurs autres médicaments encore sur le marché (comme certains antibiotiques et anti-convulsifs) et c) certains patients bénéficieront de la disponibilité d'un autre agent anti-inflammatoire. Ceux qui ont voté en faveur de la commercialisation de Bextra trouvaient qu'il ne devrait être commercialisé que comme agent anti-inflammatoire de troisième ligne à n'utiliser que si les autres ont échoué.

9. Existe-t-il des populations de patients chez qui le risque potentiel de Célébrex, Bextra et Vioxx l'emporte sur les avantages possibles?

À cause du vote du Groupe consultatif contre la commercialisation de Bextra, les commentaires de cette section ne s'appliquent qu'à Célébrex et à Vioxx.

Tel que discuté à la section 6, tous les patients qui consomment des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS non naproxènes sont exposés à un risque accru d'événements cardio-vasculaires. Cependant, la magnitude du risque varie énormément selon les circonstances - il est extrêmement faible chez une personne de 20 ans en santé qui prend un de ces médicaments pour un mois, et beaucoup plus élevé chez un patient qui le prend immédiatement après un pontage aortocoronarien, ou chez un patient atteint d'une maladie cardiaque qui nécessite le médicament de façon continue pour plusieurs mois ou plusieurs années.

Tout comme ces médicaments présentent une gradation du risque cardio-vasculaire, ils présentent également une gradation des avantages. Certains patients sont à haut risque de développer un ulcère duodéal en prenant un anti-inflammatoire et chez de tels patients, les inhibiteurs de la COX-2 sont associés à un avantage important en comparaison avec les AINS. Sans anti-inflammatoire, certains patients souffrant d'arthrite inflammatoire grave peuvent à peine fonctionner à cause de la douleur et de la raideur tandis que d'autres patients souffrant de douleurs mineures peuvent être traités adéquatement avec le repos et des acétaminophènes. Encore une fois, le Groupe consultatif fait remarquer que la grande majorité des usages de tout type d'anti-inflammatoire non stéroïdien ne s'applique pas à l'arthrite inflammatoire chronique.

Ainsi, l'usage approprié de ces médicaments se doit, comme pour tout médicament, d'être influencé par les circonstances personnelles de chaque patient et par la façon dont ils évaluent les avantages et les dommages des médicaments. En bout de ligne, cette décision devrait être laissée à des patients éclairés conseillés par leurs dispensateurs de soins de santé bien informés.

10. Quelles sont les mesures que le Groupe consultatif d'experts recommande à Santé Canada d'implanter afin d'assurer l'usage le mieux approprié de Célébrex, Bextra et Vioxx?

Le Groupe consultatif ayant voté contre la commercialisation de Bextra, les commentaires de cette section ne s'appliquent qu'à Célébrex et Vioxx.

a) Introduction : Bien que les inhibiteurs de la COX-2 soient d'efficaces agents anti-inflammatoires et qu'ils présentent moins de toxicité gastro-intestinale que les AINS, la plus grande partie de l'accroissement à deux volets de l'utilisation d'agents anti-inflammatoires au Canada survenu immédiatement après l'arrivée des inhibiteurs de la COX-2 ne peut s'expliquer par leur utilisation chez des patients souffrant d'arthrite inflammatoire grave qui avaient été mal traités. La plupart de membres du Groupe consultatif ont trouvé qu'une grande partie de cet accroissement était dû à ce qui maintenant semble une sur-utilisation ou un « glissement » clinique, provoqué par un marketing agressif de la part de l'industrie et une sous-estimation de la totalité des risques associés à ces médicaments. Une des ironies et un des avantages inattendus de ces études des inhibiteurs de la COX-2 est qu'elles ont pour la première fois démontré de façon convaincante les effets cardio-vasculaires indésirables de tous les AINS, tant sélectifs que non sélectifs de la COX-2.

Assurer l'utilisation appropriée des anti-inflammatoires exigera un effort concerté des organismes de réglementation, des patients, des médecins, des pharmaciens et des autres.

b) Règlement et étiquetage : Le Groupe consultatif a discuté de l'apparente contradiction dans le fait d'avoir un AINS (ibuprofène) disponible comme médicament en vente libre tandis que d'autres anti-inflammatoires sont des médicaments d'ordonnance. Le Groupe consultatif a reconnu que l'indication pour la prescription en vente libre d'ibuprofène s'applique uniquement au soulagement à court terme de la douleur et de la fièvre; mais il a trouvé qu'en réalité le médicament était souvent utilisé de façon chronique et à haute dose, malgré le fait que le produit en vente libre n'est disponible qu'en comprimés à dose relativement faible. Santé Canada devrait envisager qu'ibuprofène ne soit vendu qu'après discussion avec un pharmacien et devrait s'assurer que les risques d'événements cardio-vasculaires soient décrits de façon évidente dans les documents que reçoivent les personnes au moment de se procurer le médicament de même que dans toutes les notices d'accompagnement du produit.

Le Groupe consultatif s'est prononcé en faveur d'assurer que des mises en garde contre les risques des inhibiteurs de la COX-2 soient ajoutées à la monographie du produit et aux documents fournis au patient (y compris l'ajout d'un avertissement « boîte noire »). Même s'il existe peut-être un petit groupe de patients pour qui les inhibiteurs de la COX-2 sont contre-indiqués (p. ex., immédiatement après une chirurgie de pontage cardiaque), le Groupe consultatif était d'avis que les risques et les dommages absolus des inhibiteurs de la COX-2 varieraient selon les risques cardio-vasculaires et gastro-intestinaux d'un patient et selon le type de trouble musculo-squelettique du patient. Il sera donc difficile d'établir des contre-indications « absolues » et la décision finale sur les avantages et les dommages de ces médicaments pour chaque patient doit être examinée sur une base individuelle. Le Groupe consultatif a insisté fortement pour que l'information sur les inhibiteurs de la COX-2 offerte aux patients se devait d'être simple et qu'elle devrait décrire de façon brève et concise les avantages et les risques les plus importants de ces médicaments (ceci s'applique à toute la documentation et non seulement à celle de Santé Canada).

c) Information impartiale pour le public : Le public devrait avoir accès à une information équilibrée et impartiale sur ces médicaments, information à laquelle il peuvent accéder par le biais de plusieurs avenues : le web, la documentation offerte à leur pharmacie, la documentation offerte par des groupes comme la Société d'arthrite et la documentation offerte par des organismes professionnels comme le Collège des médecins de famille. Le Groupe consultatif encourage tous ces groupes à se concerter le plus tôt possible afin d'élaborer et d'harmoniser le contenu d'une telle documentation. Les sources d'information sans cesse croissantes offertes aux patients et au public sont à la fois une bénédiction et une calamité - une bénédiction parce les patients et le public ont maintenant accès à une quantité de renseignements sans précédent; une calamité parce qu'il n'est souvent pas clair à quel point ces diverses sources de renseignements sont complètes, à jour et impartiales. Il est important que les groupes susmentionnés élaborent et « marquent » une source d'information comme étant impartiale - une source vers laquelle les Canadiens et les Canadiennes peuvent se tourner en toute confiance. Ces résumés basés sur des éléments probants et destinés au consommateur de même que ces aides à la décision devraient être disséminés par le biais de diverses sources.

d) Publicité de l'industrie pharmaceutique : le Groupe consultatif d'experts a fortement appuyé l'interdiction continue de la publicité adressée directement au consommateur par ceux qui profitent financièrement de ces médicaments en reconnaissant qu'il existe déjà un « glissement » publicitaire à travers le 49^e parallèle. Les inhibiteurs de la COX-2 font partie des médicaments les plus publicisés de l'histoire. Le panel croit que le degré de publicité n'était pas justifié par leur équivalence thérapeutique relative à la douleur (en comparaison avec les AINS), leur avantage additionnel à l'égard de la sécurité gastro-intestinale et leur toxicité cardio-vasculaire. La publicité et le détail (aux médecins et aux pharmaciens) de tous les inhibiteurs de la COX-2 et des AINS devrait mentionner très clairement le risque accru de l'hypertension, de l'oedème, des maladies rénales et des événements cardio-vasculaires et l'équivalence thérapeutique en terme de soulagement de la douleur parmi tous les médicaments de cette classe.

e) Lignes directrices pour la pratique clinique : on devrait élaborer et disséminer des lignes directrices à l'intention des médecins et des pharmaciens. Ces lignes directrices devraient décrire les avantages et les risques des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS de même qu'offrir des indications sur leur utilisation d'une façon claire et impartiale. On devrait se rappeler que la vaste majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens est prescrite par des médecins de famille et non par des spécialistes. Les lignes directrices doivent être mises à jour régulièrement étant donné le contexte rapidement changeant des essais et des données.

11. Quels sont les essais cliniques et les études additionnelles essentielles à une évaluation plus poussée du risque cardio-vasculaire potentiel de tous les AINS (traditionnel et inhibiteur de la COX-2)?

a) Rendre les données existantes accessibles au public : De façon unanime, le Groupe consultatif a trouvé que toutes les données relatives à un médicament homologué au Canada devraient être accessibles au public dans un format facile d'accès afin que les experts, les chercheurs et le public puissent de façon indépendante évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament. À la réunion publique du 9 juin, Merck et Pfizer ont indiqué au Groupe consultatif que les données de tous leurs essais étaient accessibles au public. Cependant, une recherche effectuée sur les sites web de Merck et Pfizer et sur un site web patronné par l'industrie (Le lien suivant s'ouvrira dans une nouvelle fenêtre <http://www.clinicalstudyresults.com>) le 10 juin a produit certaines données tirées d'études publiées mais ne contenait pas de renseignements sur tous les essais randomisés de ces médicaments.

Des représentants de Santé Canada ont indiqué au membres du Groupe consultatif que les lois canadiennes actuelles sur la protection des renseignements commerciaux leur interdisait de publier les données des essais cliniques et rapports des effets nocifs des médicaments (p. ex., les données concernant les réactions cutanées graves associées à Bextra) soumis à Santé Canada par les fabricants, car elles sont considérées renseignements exclusifs, à moins que le fabricant ne consente.

Le Groupe consultatif d'experts a fortement recommandé que lorsque Santé Canada examine un médicament dans le but de le commercialiser, les fabricants pharmaceutiques soient dans l'obligation de publier **toutes** les données (publiées ou non) sur les essais randomisés complétés et sur les autres études pertinentes à l'innocuité et à l'efficacité de leurs médicaments, enregistrer publiquement tous les essais en cours et que les règlements canadiens

devraient être modifiés pour assurer que tous les documents soumis à Santé Canada à l'appui de la demande d'homologation d'un médicament (de même que l'évaluation faite par Santé Canada de ce médicament) soient accessibles au public.

b) Analyses plus poussées des données existantes : cinq analyses importantes devraient être entreprises immédiatement à l'aide des données existantes de tous les essais randomisés complétés (publiés ou non) : 1) une revue systématique à l'aide des données individuelles des patients de tous les essais randomisés des coxibs par rapport au placebo et aux AINS afin de déterminer si l'addition de l'aspirine diminue le risque d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique chez les patients qui prennent des coxibs et des AINS, 2) une analyse temporelle des données individuelles des patients pour obtenir davantage d'information à savoir si les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS produisent une différence dans l'accroissement en douceur d'un risque absolu d'événements cardio-vasculaires qui commence aussitôt que le patient prend le médicament ou si un excès de risque se produit après un usage prolongé, 3) une analyse individuelle des patients pour déterminer les facteurs de risque importants pour le développement d'événements cardio-vasculaires (y compris la dose de médicament), et 4) des analyses individuelles des patients pour identifier les facteurs de risque du développement d'un ulcère duodéal compliqué chez les patients qui prennent des AINS et des inhibiteurs de la COX-2, et 5) une revue systématique des inhibiteurs de la COX-2, semblable à celle effectuée par le docteur Baigent, comparant le risque d'événements cardio-vasculaires importants sur le plan clinique chez les patients qui prennent n'importe quel AINS en comparaison avec le placebo, dans les essais des inhibiteurs de la COX-2 qui comportaient des comparaisons entre les AINS et le placebo (cette revue fournirait la meilleure preuve disponible des risques cardio-vasculaires des AINS en comparaison avec le placebo). Il devrait être possible d'entreprendre ces études immédiatement puisque les données sont déjà disponibles. Cette analyse devrait être effectuée par un groupe indépendant, méthodologiquement raffiné et cliniquement crédible doté d'un appui logistique et financier sans restriction de la part des fabricants de la COX-2.

c) Essais futurs : le Groupe consultatif trouve que les prochaines études des inhibiteurs de la COX-2 devraient avoir la même ampleur que l'étude TARGET avec lumiracoxib (un essai d'efficacité récemment publié qui compare ce nouvel agent (pas encore homologué au Canada) au diclofénac et au naproxen), et qu'elles devraient pouvoir identifier des augmentations minimales mais importantes sur le plan clinique des événements cardio-vasculaires afin de pouvoir examiner du même coup la sécurité gastro-intestinale et le risque cardio-vasculaire. Autant d'attention devrait être apportée à l'identification et à l'adjudication d'événements cardio-vasculaires que celle apportée aux événements gastro-intestinaux et on devrait recueillir avec soin de l'information sur l'insuffisance cardiaque globale et l'hypertension. Toutes ces analyses devraient être présentées comme des analyses considérant l'ensemble des participants inscrit au début de l'étude et ceux sous traitement.

Voici d'autres questions auxquelles le Groupe consultatif accordait une importance particulière : a) la conception d'études pour évaluer l'ensemble des effets gastro-intestinaux et cardio-vasculaires qu'aurait l'addition d'une faible dose d'aspirine (p. ex., 75 à 81mg par jour) aux inhibiteurs de la COX-2 et aux AINS chez les patients à haut risque de maladie cardio-vasculaire, b) l'utilisation d'un bras de réglage non AINS (p. ex., acétaminophène) lorsque possible et c) la comparaison d'un inhibiteur de la COX-2 avec le naproxen (avec ou sans agent gastro-protecteur) pour comparer leur effet à la fois sur les résultats gastro-intestinaux et cardio-vasculaires.

d) Évaluation après commercialisation : bien que des essais randomisés fournissent clairement l'évaluation la plus impartiale de l'efficacité et des dommages des anti-inflammatoires, une évaluation après commercialisation, à l'aide d'autres méthodologies peuvent fournir des renseignements importants sur l'utilisation et les résultats des médicaments dans la « réalité » et sur de rares effets secondaires. Par exemple, plusieurs essais excluent des patients à haut risque d'événements cardio-vasculaires et des études par observation effectuées avec attention à l'aide de données administratives peuvent fournir des renseignements sur les risques et les avantages réels de ces médicaments. Ces études peuvent également être utilisées pour contrôler l'utilisation réelle des anti-inflammatoires et elles peuvent être données en retour aux patients, aux médecins et aux pharmaciens s'il appert que leur utilisation pourrait être « inappropriée ».

Le rapport de réactions adverses ou la surveillance active des réactions adverses peut également fournir des signaux utiles sur la possibilité de réactions adverses rares et inhabituelles (p. ex., graves réactions cutanées adverses). Cependant, le Groupe consultatif a trouvé que le rapport de réactions adverses n'était pas utile pour évaluer le risque cardio-vasculaire des anti-inflammatoires à cause de la relativement haute fréquence de maladie cardio-vasculaire sous-jacente chez la population de patients qui prend ces médicaments.