

COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE SUR LES THÉRAPIES ANTI-VIH**PROCÈS-VERBAL****Téléconférence**

Le 16 février 2005

Membres du Comité présents : D^r Richard Lalonde (PRÉSIDENT), M^{me} Maggie Atkinson, D^r Jonathan Angel, M^{me} Tracey Conway, D^r Curtis Cooper, D^r Jack Forbes, D^{re} Lisa Friedland, D^r John Gill, D^{re} Anita Rachlis, M. Jose Sousa

Membre excusé : D^r Brian Conway

Santé Canada (SC) : Joy Bregg, (secrétariat), Ray Corrin (DSMV), Marilyn Davis (secrétariat), Brian Foster (secrétariat), Soula Liakopoulou (BGMIV), Lynda O'Reilly (BGMIV), Vernon Stringer, (DSMV), Claire-Marie Wray (DSMV), Kristen Zorn (BGMIV)

Abréviations des directions, bureaux et divisions de Santé Canada et des termes mentionnés dans le procès-verbal :

| | | |
|-------|---|---|
| BGMIV | = | Bureau de gastroentérologie, maladies infectieuses et virales |
| CCS | = | Comité consultatif scientifique |
| DSMV | = | Division du sida et des maladies virales |
| FDA | = | Food and Drug Administration des États-Unis |
| LPS | = | Lettres aux professionnels de la santé |
| SC | = | Santé Canada |

Information fournie au CCST-VIH avant la téléconférence :

1. Gallant, J.E., résumé de l'ICAAC, octobre 2004.
2. Document décrivant le but des avis électroniques de la FDA.
3. Avis électronique de la FDA du 12 novembre 2004 concernant la didanosine + le ténofovir.
4. Avis électronique de la FDA du 20 décembre 2004 concernant l'interaction entre l'atazanavir et l'oméprazole.
5. Lettre de BMS É.-U. du 12 novembre 2004 concernant la didanosine + le ténofovir.
6. Lettre de BMS É.-U. du 20 décembre 2004 concernant l'interaction entre l'atazanavir et l'oméprazole.
7. Podzamczar, D., résumé concernant la didanosine + le ténofovir présenté lors de la conférence sur la résistance en juin 2004.
8. Extrait des lignes directrices d'octobre 2004 du US Dept of Health & Human Services concernant les associations médicamenteuses contre-indiquées.
9. Tableau 9 des lignes directrices d'octobre 2004 du US Dept of Health & Human Services.

10. Extrait de la monographie canadienne actuelle de Reyataz (sulfate d'atazanavir), tableau 9 indiquant de ne pas utiliser le produit avec des inhibiteurs de la pompe à protons ni des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.
11. Déclaration publique de décembre 2004 de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments concernant Reyataz et l'oméprazole.
12. Public Health Advisory émis en janvier 2005 par la FDA des É-U. concernant la névirapine (Viramune).
13. Brève revue par la DSMV de l'étude de pharmacocinétique de BMS et comparaison avec des données historiques.
14. Questions pour la téléconférence du CCST-VIH prévue pour le 16 février 2005.

- **Ouverture de la réunion, sommaire et ordre du jour**

Le président procède à l'appel nominal et souhaite la bienvenue aux membres. L'ordre du jour est modifié de façon à permettre le départ de deux membres avant la fin de la téléconférence.

On demande à chaque membre de faire une brève déclaration verbale de conflit d'intérêts pour s'assurer qu'il ne s'est produit aucun changement dans leur statut depuis leur déclaration écrite. On pose deux questions, auxquelles les membres répondent à tour de rôle :

- A. S'est-il produit des modifications au regard de votre déclaration de conflit d'intérêts qui auraient une incidence sur les sujets dont nous discuterons aujourd'hui?
- B. Avez-vous participé en tant que chercheur principal à des recherches, à des études scientifiques ou à des essais cliniques ou avez-vous eu des contacts directs ou participé à des comités pour conseiller Bristol-Myers Squibb relativement aux produits utilisés pour traiter l'infection à VIH/le sida?

Santé Canada est satisfait des réponses. Le conseiller scientifique décrit le déroulement de la réunion. Le secrétariat enregistre la téléconférence en entier en vue de la rédaction du procès-verbal, cette pratique étant devenue courante avec d'autres comités consultatifs scientifiques. L'enregistrement sera détruit après la rédaction du procès-verbal. Le procès-verbal approuvé sera la seule version officielle de la réunion.

- **Présentation de la question par Santé Canada (SC)**

Santé Canada sait qu'en février 2002, la FDA des États-Unis a établi une liste de diffusion pour les questions ayant trait au VIH/sida. Grâce à cette liste de diffusion, elle distribue à toute partie intéressée les données les plus récentes sur des questions d'innocuité et de réglementation des produits destinés au traitement du VIH/sida au fur et à mesure qu'elles sont disponibles. Parmi les exemples de renseignements, mentionnons des changements mineurs concernant l'étiquetage, des questions ayant trait à l'épidémiologie du VIH aux É.-U., certaines lettres « Cher docteur » ou de l'information importante transmise par une entreprise pharmaceutique en particulier relativement à l'innocuité d'un médicament. Des messages d'une importance aussi grande que les avis Medwatch ont aussi été transmis.

Au cours des derniers mois, trois avis de ce genre transmis au moyen de la liste de diffusion de la FDA ont été portés à l'attention de SC. SC ne dispose pas d'un tel mécanisme pour transmettre de l'information aux Canadiens. Dans le passé, SC a eu recours à des Lettres aux professionnels de la santé (LPS) pour diffuser l'information. Au cours des dernières années, il a envoyé en moyenne de deux à quatre lettres par année. La question est de savoir quoi faire avec ces avis qui ne satisfont peut-être pas aux critères définis pour les LPS, étant donné que SC ne dispose pas d'un autre mécanisme pour les problèmes moins importants, mais qui mériteraient tout de même d'être connus.

Le but de la téléconférence est de deux ordres : 1) examiner l'aspect scientifique des trois avis relatifs au VIH, qui ne justifient peut-être pas l'envoi d'une LPS, et demander aux membres du CCS s'ils croient que les problèmes sont assez importants pour que SC les signale et; 2) si oui, comment SC devrait procéder.

On présente un court résumé de chacun des trois problèmes.

- 1) **Le 12 novembre 2004, Bristol-Myers Squibb (BMS)** a envoyé une lettre concernant un échec thérapeutique chez 6 sur 12 patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil, la didanosine à libération retardée et l'efavirenz (EFV) en association, alors qu'aucun échec n'a été observé lorsqu'un quatrième agent, Kaletra, était ajouté à cette association. Ce problème n'a pas fait l'objet d'un avis Medwatch, mais a été signalé au moyen de la liste de diffusion américaine.
- 2) **Le 20 décembre 2004, BMS** a envoyé une lettre concernant une interaction pharmacocinétique défavorable entre l'atazanavir et l'oméprazole : on a observé une baisse importante de la concentration d'atazanavir lorsque ce dernier est administré en concomitance avec l'oméprazole. Dans la monographie canadienne du produit, l'administration combinée de ces deux médicaments est déjà contre-indiquée.
- 3) **En janvier 2005, un avis** a été transmis au sujet d'une modification de la notice de la névirapine selon laquelle le traitement contre le VIH combinant trois médicaments dont la névirapine serait associé à un risque de toxicité hépatique.

Santé Canada désire obtenir l'avis du Comité sur des questions comme les suivantes : De quelle quantité et de quel type d'information a-t-on besoin? Quelle quantité et quel type d'information désire-t-on obtenir? À qui faut-il transmettre l'information? Comment faut-il la diffuser? Quand l'information est-elle excessive?

- **Discussions du Comité**

L'un des membres du Comité demande de préciser la différence entre une Lettre aux professionnels de la santé (LPS) et un avis public.

Les LPS sont envoyées de façon ciblée à des personnes qui, selon l'évaluation de SC, ont besoin de l'information. Par exemple, elles peuvent être transmises à des médecins spécialistes, à tous les praticiens, aux pharmaciens ou autres, selon la façon dont le médicament est prescrit.

Un avis de santé publique peut être ou non diffusé lorsqu'une LPS est envoyée. Par exemple, s'il est à l'avantage de la population d'être mise au courant d'un problème, on peut afficher sur le Web un avis de santé publique en vue d'une vaste diffusion. L'information peut ainsi être communiquée aux intervenants, aux groupes d'intérêt, aux hôpitaux et aux associations professionnelles plutôt qu'uniquement à des personnes s'intéressant à une maladie précise ou à un groupe de médecins en particulier.

Santé Canada se sert de ses propres listes archivées et des listes d'entreprises pharmaceutiques, et demande parfois à des associations professionnelles de transmettre l'information.

Un autre membre demande en quoi consiste la différence entre les mots « contre-indiqué » et « non recommandé » dans la monographie d'un produit.

Il existe une légère différence entre les deux. S'il y a possibilité d'un effet immédiat et grave, le médicament doit être contre-indiqué. Lorsque l'effet est retardé ou moins grave, ou lorsque les données ne sont pas aussi probantes, on a recours à des tableaux, à des précautions ou à des mises en garde, particulièrement quand aucune étude en bonne et due forme n'a été menée. Les décisions sont prises pendant la rédaction de la monographie. L'évaluation dépend aussi du type de données fournies, par exemple, si l'information résulte d'une étude rigoureuse et concrète ou si elle provient de résumés ou d'articles.

Un membre mentionne qu'il est très important de recevoir des communications au sujet des effets indésirables et de la toxicité. Les communications électroniques constituent un mécanisme très utile pour transmettre l'information. Il importerait probablement peu à certains médecins de recevoir l'information plus d'une fois. Il y a aussi des questions de rapidité de transmission à prendre en considération. Comme les chercheurs ont accès aux protocoles d'étude ou à d'autres sources de données, ils obtiennent souvent l'information des semaines, voire des mois avant qu'elle ne soit transmise par SC ou la FDA. Il y a là une lacune à laquelle il faut remédier en transmettant l'information plus rapidement. Les communications électroniques grâce à une liste de diffusion constituent un outil très utile de partage de l'information entre les fabricants, les organismes de réglementation, les personnes qui prescrivent les médicaments et celles qui les prennent, les groupes d'intérêt, etc. Il faut que SC apporte des précisions concernant la gravité de ses avis, car, comme il a déjà été dit, on ne sait pas clairement sur quoi sont fondées les décisions de les diffuser. Les communications électroniques sont une bonne solution, car elles permettent une dissémination plus rapide de l'information. Il n'est toutefois pas nécessaire de réinventer la roue. Il ne faut pas non plus se contenter de reproduire les avis électroniques de la FDA : il faut les examiner, observer les mesures prises par l'Union européenne et élaborer ses propres avis en adoptant un point de vue canadien.

D'autres membres sont aussi d'avis qu'il s'agit d'une bonne solution, mais ne croient pas que SC soit en mesure de l'adopter en raison de la pénurie actuelle de ressources. SC doit faire la distinction entre les « mauvaises pratiques » et les « pratiques dangereuses ». Une pratique dangereuse telle que l'utilisation chez la femme de la névirapine en combinaison avec un autre médicament, qui est associée à une toxicité hépatique, devrait faire l'objet d'un avis par SC. Les membres croient qu'il serait très difficile de diffuser des avis sur toutes les « mauvaises pratiques ». Finalement, il incombe à chaque médecin prescripteur de se tenir au courant.

● Questions à l'ordre du jour

1. *À votre avis, l'information fournie par Bristol-Myers Squibb (BMS) concernant l'association ténofovir-didanosine, information qui a été transmise au moyen de la liste de diffusion sur le VIH/sida de la FDA, devrait-elle inciter Santé Canada à envoyer une Lettre aux professionnels de la santé? Oui _____ Non _____*

De l'avis général, cette information est assez importante pour justifier un avis. Aucune décision n'est prise sur le moyen à utiliser. Selon certains membres, si SC possédait une liste de diffusion, ce serait le meilleur moyen de transmettre l'information. Cependant, comme une telle liste n'existe pas actuellement, il faudrait expédier une LPS.

Des discussions ont lieu concernant les expéditeurs des LPS. Les membres indiquent que les lettres qu'ils reçoivent portent généralement le logo de l'entreprise. SC précise que les entreprises communiquent généralement avec lui lorsqu'elles font face à un problème du même type. Elles rédigent la lettre en collaboration avec SC, de sorte que les destinataires savent que l'information transmise a été approuvée par SC.

On mentionne que le problème a été révélé au public en juin, mais que l'entreprise n'a fait aucune annonce avant novembre, et à ce moment, la FDA a transmis la lettre au moyen de sa liste de diffusion. Le problème est que s'il faut envoyer un avis électronique pour chaque « mauvaise pratique », il faudra disposer de ressources additionnelles. En outre, si on transmet trop d'information, on risque d'atteindre un point de saturation au-delà duquel les destinataires ne liront tout simplement pas les avis.

Des discussions ont lieu sur la possibilité que l'entreprise assume les frais d'envoi des lettres. À l'heure actuelle, ces frais sont assumés par SC.

Un membre indique que dans les endroits éloignés, les médecins qui ne sont pas encore entrés dans l'ère de l'électronique pourraient ne pas avoir accès aux avis électroniques.

On souligne aussi la possibilité que la liste de diffusion soit utilisée par les entreprises à des fins de promotion. Par exemple, les entreprises pourraient demander qu'un avis soit transmis chaque fois qu'un bras d'une étude donne de meilleurs résultats qu'un autre; cela pourrait constituer une stratégie de marketing pour promouvoir un médicament par rapport à un autre. Les entreprises pourraient finir par abuser d'un tel outil électronique de dissémination de l'information qui ne

serait pas surveillé et serait ouvert à tous, ce qui irait à l'encontre du but même de la liste de diffusion. **Par conséquent, on suggère que si une liste de diffusion est établie, il faut que l'organisme de réglementation exerce un certain contrôle afin de déterminer le contenu acceptable.**

L'administration concomitante du ténofovir et de la didanosine n'est pas courante, et il faut tenir compte de l'efficacité tout autant que des effets indésirables. Les praticiens moins au fait du problème pourraient ne pas réduire la dose et, par conséquent, augmenter le risque de pancréatite chez leurs patients. Les non-initiés pourraient ne pas être au courant du problème, et il faut donc les en aviser.

En résumé, l'opinion générale est que cette information devrait être rendue publique, mais qu'elle n'est pas associée à un risque imminent pour la santé publique, étant donné qu'elle est déjà du domaine public. On souligne toutefois que le risque pour la santé demeure présent chez les personnes traitées par l'association médicamenteuse, même si celle-ci n'est pas largement utilisée.

Il faut définir des priorités relativement à l'information à transmettre. Certains critères, tels que le danger possible et le volume d'utilisation, pourraient servir à déterminer l'information à transmettre en priorité ainsi que le délai acceptable et l'ampleur des moyens à mettre en œuvre pour la transmission.

Un membre du Comité demande si SC possède une liste des médecins qui prescrivent des médicaments contre le VIH. Actuellement, seules les entreprises peuvent savoir qui prescrit leurs propres médicaments, mais elles ignorent qui prescrit les médicaments de leurs concurrents. SC ne possède pas de « liste maîtresse » de ce type. On suggère de dresser une telle liste pour cibler les utilisateurs à qui on enverrait des avis. On propose aussi de communiquer avec les pharmaciens pour qu'ils surveillent les ordonnances associées à des contre-indications, et d'envoyer les avis aux pharmaciens afin qu'ils jouent un rôle de « deuxième barrière » avant que les patients ne prennent les médicaments. SC confirme que les pharmacies sont inscrites sur sa liste de distribution des avis.

2. a) Est-ce qu'on devrait posséder un outil semblable à la liste de diffusion sur le VIH/sida de la FDA pour transmettre de l'information du même type au Canada dans l'avenir?

Oui. De l'avis général du Comité, SC devrait établir une liste de diffusion similaire pour le Canada. Plusieurs préoccupations pertinentes font l'objet de discussions :

- L'information devrait être contrôlée jusqu'à un certain point, mais pas au prix de la rapidité.
- Il n'est pas nécessaire que SC réinvente la roue; il faut regarder ce qui se fait ailleurs.
- Qui aurait le temps et les ressources pour maintenir la liste?
- De nombreux médecins qui exercent dans de petites villes (et parfois des praticiens plus âgés) n'ont pas les ressources nécessaires pour avoir accès à l'information : ils n'ont pas d'ordinateur, de service de courriel ni d'accès à Internet.

- La plupart des membres croient qu'il ne faut pas rejeter l'idée simplement parce que certains médecins prescripteurs ne disposent pas d'outils électroniques. On pourrait peut-être procéder à un envoi postal massif pour savoir comment ces personnes ont accès à l'information, et elles pourraient être mises au courant des problèmes par leurs collègues.

2. b) *Si oui, qui, à votre avis, devrait superviser, financer et gérer cet outil?*

Des membres sont d'avis que la liste de diffusion de la FDA est très utile, que le Canada pourrait tirer profit d'un tel outil, mais qu'il est aux prises avec un manque de ressources. **Un membre suggère de faire appel à une organisation neutre qui possède déjà l'expertise et la technologie requises afin qu'elle travaille à contrat avec SC à ce projet.** On propose une organisation telle que le BC Centre for Excellence in HIV/AIDS.

Un membre demande si la liste de diffusion serait utilisée seulement pour les questions relatives au VIH? L'Initiative fédérale de lutte contre le VIH/sida au Canada et les services de santé publique pourraient-ils assurer le financement? Qu'en est-il des autres maladies? Présentement, la FDA emploie cinq personnes à temps plein pour s'occuper de sa liste de diffusion. Si on décidait d'inclure d'autres maladies, il faudrait établir des listes distinctes pour les différentes maladies ou les différents pathologiques. Il vaudrait mieux avoir recours à des listes de diffusion indépendantes.

Un membre propose que la liste de diffusion prenne la forme d'un programme financé par SC et qu'on joigne aux avis électroniques des déclarations sommaires et des liens vers les LPS expédiées par les entreprises. Le même membre suggère que SC compare les frais d'envoi des LPS par rapport aux coûts d'une liste de diffusion pour déterminer lequel des deux serait le moins coûteux (selon le nombre de LPS postées par année). On estime que chaque envoi de LPS coûte entre 40 000 et 70 000 \$. Est-ce qu'on économiserait si, par exemple, il fallait tout de même envoyer une LPS en cas de problème très grave?

Un membre suggère de procéder à un sondage auprès des médecins canadiens pour savoir s'ils aimeraient être inscrits sur une liste de diffusion et le type d'information qu'ils souhaiteraient obtenir. Un tel sondage pourrait être organisé dans le cadre d'une initiative pancanadienne pour toutes les maladies. Un membre mentionne que ce serait une entreprise considérable.

3. *Croyez-vous que l'information issue de l'étude de BMS et faisant état d'une diminution des paramètres pharmacocinétiques pour Reyataz (atazanavir) lorsque ce dernier est combiné à l'oméprazole justifie la prise de mesures par Santé Canada? (La combinaison de l'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée dans la monographie de Reyataz, et ce, dans la section destinée aux professionnels de la santé et la section renfermant de l'information pour les patients. De même, l'utilisation de l'atazanavir en association avec des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine est contre-indiquée dans la monographie canadienne du produit, bien qu'elle ne le soit pas dans la notice du produit aux États-Unis.)*

L'un des membres souligne que dans la monographie du produit, on utilise le terme « non recommandé » et non pas « contre-indiqué » et que, par conséquent, il faudrait envoyer une LPS. Le membre cite également la recommandation de l'EMA selon laquelle les deux produits ne devraient pas être administrés en concomitance. On indique qu'il s'agit là d'une pratique dangereuse pour le patient et qu'il faudrait donc en aviser les médecins le plus vite possible.

Un autre membre, qui a examiné les données, n'est pas d'accord et indique que selon lui, le terme « non recommandé » ne devrait pas être remplacé par le terme « contre-indiqué » dans la monographie.

Un troisième membre croit qu'il ne s'agit pas d'un problème de toxicité, mais bien d'éducation. Le membre déclare que SC n'a pas la responsabilité d'éduquer les médecins ni de surveiller les doses qu'ils administrent à leurs patients, à moins que la toxicité du produit ne soit clairement établie.

Un autre membre souligne que certains de ces produits sont en vente libre aux États-Unis et que ce n'est probablement qu'une question de temps avant qu'ils ne le soient aussi au Canada. Le cas échéant, les patients pourraient déterminer eux-mêmes la dose. Pour cette raison, il importe qu'ils soient mis au courant du problème.

Selon un membre, il n'est peut-être pas nécessaire d'envoyer une LPS si l'information figure déjà dans la monographie du produit. Cependant, si de nouvelles données étaient disponibles, les médecins tireraient profit d'une mise en garde supplémentaire. Ce membre souligne que l'étude a été menée sur des volontaires en santé, qui pourraient avoir des réactions différentes de celles des patients.

On mentionne que de nombreux médecins ne lisent pas soigneusement les monographies de produits. **Lorsque des données solides indiquant des problèmes avec un médicament sont révélées après la publication de la monographie du produit, il est important de souligner cette information de façon proactive.**

Il faut prêter attention au choix des termes dans la monographie du produit. Une contre-indication empêcherait peut-être un médecin de prescrire la combinaison, alors qu'elle pourrait être bénéfique à certains patients. Les phrases doivent être formulées de telle façon que le médecin puisse modifier la dose en fonction de chaque patient. Ce qui importe, c'est que le médecin reçoive l'information le plus vite possible, de façon qu'il puisse se faire sa propre opinion.

4. Croyez-vous que l'information diffusée en janvier 2005 dans le Public Health Advisory de la FDA concernant Viramune (névirapine) devrait inciter Santé Canada à prendre des mesures? (L'information a été diffusée au Canada en mars 2004 au moyen d'une LPS, et la monographie canadienne de Viramune a été mise à jour en août 2004.)

De l'avis général, les nouvelles données sur ce problème sont peu nombreuses. Le problème est déjà bien connu, et il n'est donc pas nécessaire que SC prenne des mesures.

5. *En ce qui a trait aux questions 2a) et 2b), qui portent sur la transmission d'information semblable au moyen de la liste de diffusion sur le VIH/sida, quels autres moyens devrait-on utiliser pour disséminer l'information?*

L'un des membres aimerait que l'information transmise à la Société canadienne du sida (SCS) ou au Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT) soit aussi diffusée aux organismes de services liés au sida et aux centres reconnus de traitement du sida au Canada lors des envois réguliers à ceux-ci.

On mentionne que le *Bulletin canadien des effets indésirables* figure régulièrement dans le *Journal de l'Association médicale canadienne* (CMAJ), qui est un excellent outil de dissémination.

On suggère aussi que les pharmaciens diffusent l'information à leurs clients ou patients, étant donné que de nombreux patients consultent plus d'un médecin et qu'il est difficile pour les prescripteurs de connaître tous les médicaments que prennent leurs patients.

Les groupes communautaires, le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) et toutes les personnes qui jouent un rôle dans les soins liés au VIH sont inscrits sur la liste de distribution des LPS, mais ne sont actuellement pas inscrits sur une liste de diffusion.

● **Résumé**

Le président résume la réunion.

- **Les deux problèmes concernant BMS ont suscité un débat. Les opinions varient : selon certains points de vue conservateurs, SC n'a pas pour rôle d'éduquer les médecins, mais selon d'autres points de vue proactifs, l'information est essentielle et devrait être transmise par tous les moyens possibles, y compris des avis électroniques ou des LPS.**
- **On a déjà beaucoup parlé publiquement de la question de la névirapine. Il s'agit d'un sujet bien connu qui ne justifie pas la prise d'autres mesures par SC.**
- **Aucun consensus clair n'est établi en ce qui concerne la question de savoir si SC devrait ou non établir une liste de diffusion pour les problèmes qui ne répondent pas aux critères définis pour l'envoi d'une LPS. Cependant, s'il faut concevoir un mécanisme de diffusion rapide d'information en cas de menace pour la santé publique, on devrait éviter, dans la mesure du possible, de réinventer la roue et recourir à une liste de diffusion, avec l'envoi de télécopies comme mécanisme de secours. On reconnaît le manque de ressources, et on propose des partenariats. Si le travail est donné à contrat à une organisation, SC doit exercer une certaine forme de contrôle sur le contenu.**

Le président remercie les membres de leur participation. SC informe les membres du processus d'approbation du procès-verbal. La séance est levée à 16 h.