



Personne-ressource : M^{me} Sue-ann Blakely, Programme des produits thérapeutiques

N^o de téléphone : (613) 954-6744

PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES
COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR LA RÉGLEMENTATION DES
XÉNOGREFFES
1^{er} septembre 1999

Procès-verbal

Membres présents : D^r Michael Gross, président; D^{re} Michèle Bailey; D^r Henry Dinsdale; D^r Arvind Koshal; M. Peter Portlock; D^r Jutta Preiksaitis; D^r Bhagirath Singh; D^{re} Rosalie Starzomski.

Membre spécial : Professeur Tim Caulfield; D^{re} Lyne Létourneau; D^r Stephen McColl.

Représentants de Santé Canada : D^r Robert Peterson; D^r Keith Bailey, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques (BPBR), D^r Peter Ganz, BPBR; D^r Doug Kennedy, BPBR; D^{re} Marian Laderoute, BPBR; D^r Paul Sandstrom, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM); M^{me} Kim Hannah, Bureau des politiques et de la coordination (BPC); M. George Samiotis, BPC; M. André La Prairie, BPC; M^{me} Lesley A. Way, Services juridiques; M^{me} Lisa Fudge-Lunetta, Services juridiques; M^{me} Lauraine Begin, BPC; M^{me} Sue-ann Blakely, BPC.

Observateur : D^r Min Jiang, Bureau des matériels médicaux (BMM)

Membres absents : D^r Francois Auger; D^r Lorne Babiuk; D^r Paul Greig.

Ouverture de la réunion :

Le D^r Peterson, directeur général associé, ouvre la réunion en souhaitant la bienvenue aux membres de ce nouveau comité d'experts sur la réglementation des xénogreffes et en les remerciant d'avoir accepté de siéger au CCE, puis les participants se présentent à tour de rôle. Le directeur général associé décrit brièvement le rôle et les principales fonctions des comités consultatifs d'experts au sein du Programme des produits thérapeutiques (PPT). Il rappelle aux membres qu'ils ne représentent pas l'association qui les a nommés et qu'avant d'engager des

discussions où des renseignements confidentiels pourraient être divulgués, ils doivent avoir réglé la question de leur autorisation de sécurité. Il commente brièvement la question des conflits d'intérêts et invite les membres à faire part de leurs préoccupations à cet égard avant les réunions. L'existence d'un conflit n'empêche pas nécessairement le membre de faire partie du comité, mais elle peut restreindre sa latitude pour donner des avis ou faire des recommandations sur un sujet particulier.

La parole est cédée au président du CCE, le D^r Michael Gross. Celui-ci traite brièvement de la xénotransplantation et du Forum national sur la xénotransplantation tenu en novembre 1997. Il souligne que la pénurie grave d'organes au Canada et dans le monde entier est l'une des principales raisons de l'intérêt manifesté à l'égard de la xénotransplantation.

Le D^r Peterson renseigne les membres sur le PPT en décrivant le mandat du programme et certains des bureaux avec lesquels le CCE-RX sera appelé à collaborer étroitement. Il présente l'organigramme du Programme et invite les membres à visiter le site Web de Santé Canada pour se renseigner sur les comités consultatifs d'experts existants, leur composition, leur mandat et leurs attributions à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>, sous Comités consultatifs. Il souligne que la responsabilité de la prise de décisions incombe en bout de ligne au PPT.

M^{me} Lauraine Begin donne un aperçu de la Loi et des Règlements régissant cette question. Elle traite de la procédure parlementaire et des délais de rédaction et de mise en vigueur du nouveau Règlement. On informe le comité des définitions de « médicaments » et d'« instruments », ainsi que de la définition de « vente ». Dans le cadre de la séance d'information, on explique l'environnement changeant et le cadre proposé par le PPT pour la réglementation des médicaments et des instruments.

M^{me} Leslie A. Way et M^{me} Lisa Fudge-Lunetta donnent aux membres du comité un aperçu des questions juridiques liées aux comités consultatifs d'experts externes. Tous les CCE ont principalement pour mandat de fournir au programme des conseils et des recommandations d'ordre médical, scientifique, éthique, ainsi que des conseils en matière de communications. La *Loi sur l'accès à l'information* et la responsabilité prévue par cette Loi sont clarifiées pour le bénéfice des membres. La question des conflits d'intérêts, y compris les conflits d'intérêts perçus, est abordée. On explique aux membres que l'utilisation de leur titre pour servir leurs intérêts personnels, financiers ou autres, constitue un conflit. On demandera aux membres des renseignements sur les conflits d'intérêts potentiels avant de discuter des points à l'ordre du jour. Santé Canada a pour politique générale d'assurer aux membres de ses comités la protection nécessaire aux fins d'indemnisation et d'assistance juridique, dans le cadre et les limites de la politique gouvernementale. La politique s'applique aux membres des comités consultatifs qui sont des bénévoles ou des employés ministériels. Les membres qui participent à des débats, des discussions entre experts, des interviews, etc. à titre personnel et non en tant que membres d'un comité doivent indiquer clairement qu'ils interviennent à titre personnel et non en tant que porte-parole du comité. Les questions concernant la réglementation adressées aux membres du

comité devraient être transmises à Santé Canada.

La discussion sur l'ébauche des attributions du CCE-RX est différée jusqu'après la réunion. On invite les membres à prendre connaissance des attributions du comité et à soumettre leurs commentaires au président et au coordonnateur pour examen.

Suivi : Les membres du comité doivent soumettre leurs commentaires sur l'ébauche des attributions avant la prochaine réunion.

On présente au comité une approche réglementaire basée sur l'établissement d'une norme pour la xénotransplantation. L'approche réglementaire traditionnelle fait l'objet de discussions portant sur la loi, les règlements, les politiques et les lignes directrices. Les normes, si elles sont enchâssées dans les règlements, ont force de loi, tout en étant énoncées d'une manière détaillée, elles peuvent être adaptées sans délai aux technologies actuelles et nouvelles et elles reposent sur un consensus, ce qui en améliore la transparence. Un groupe d'experts a été créé en mars 1996 et il a élaboré l'ébauche de la norme générale canadienne relative aux tissus et aux organes. Plusieurs sous-ensembles de normes ont été créées, comme la norme canadienne pour la proposée xénotransplantation.

La norme canadienne proposée pour la xénotransplantation devrait être distribuée dans un proche avenir afin que les intéressés puissent faire part de leurs commentaires généraux.

Les mesures de réglementation comprennent :

- ▶ l'Avis d'intention
- ▶ l'Avis aux hôpitaux
- ▶ la politique sur le Programme d'accès spécial
- ▶ la fiche de renseignements - version destinée aux novices
- ▶ les feuillets d'information sur la xénotransplantation
- ▶ le rapport sur le Forum national sur la xénotransplantation

En cours de préparation :

- ▶ L'ébauche de la ligne directrice provisoire sur les essais cliniques de xéno greffes
- ▶ le plan de participation publique

L'information concernant les questions liées à la xénotransplantation est accessible sur le site Web de Santé Canada <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/btox>

M^{me} Kim Hannah présente le plan proposé de participation publique aux membres du comité. Le plan comprend différents niveaux d'activité qui varient selon la portée des différentes questions à examiner. Les phases du plan de participation publique et d'élaboration de la politique sont décrites. Les résultats du *Health Monitor Survey* sont examinés. En ce qui concerne les dons, 30 % des réponses indiquent que les donneurs ont l'intention de signer leur carte de don, 50 % l'ont déjà fait. Soixante pour cent des répondants veulent être tenus au courant et 50 % envisageraient une xéno greffe si aucun tissu humain ou aucun organe n'était disponible. Le questionnaire utilisé sera envoyé aux membres du CCE-RX.

Suivi : On enverra au comité le questionnaire du *Health Monitor Survey* .

Le D^r Peter Ganz informe le comité au sujet des divers comités du PPT intéressés par les questions liées à la xénotransplantation. Le Comité directeur du sang, des tissus, des organes et des xéno greffes (CD-STOX) renseigne le directeur général et le comité de gestion du programme sur les questions de politique liées au sang, aux tissus, aux organes et aux xéno greffes. Le comité directeur a préparé plusieurs documents sur la xénotransplantation. L' Avis aux hôpitaux : *Utilisation thérapeutique de cellules, de tissus ou d'organes viables d'origine animale sur des êtres humains* indique que les xénotransplantations ne peuvent faire l'objet d'expérimentations que dans le cadre d'essais cliniques autorisés. Les promoteurs des essais cliniques de xéno greffes doivent déposer une présentation auprès du PPT pour approbation avant le début de l'essai clinique. Les praticiens qui songeraient à utiliser le Programme d'accès spécial (PAS) comme mécanisme pour utiliser des xéno greffes dans le cadre d'une transplantation devraient savoir que le PPT ne peut actuellement accepter les demandes faites en vertu du PAS pour l'usage de xéno greffes dans les transplantations étant donné que les risques encourus par les tierces parties ne peuvent être évalués de façon urgente. L'ébauche de la ligne directrice provisoire relative aux essais cliniques de xéno greffes fournit aux promoteurs les politiques et les directives à suivre pour préparer les présentations. Les procédures administratives liées aux présentations sont abordées, par exemple les politiques de PPT sur l'examen et l'approbation des essais cliniques et l'élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments médicaux.

Le groupe de travail interne sur les résultats des transplantations a été créé dans le but d'examiner les questions liées à la surveillance et la déclaration des effets indésirables de la transplantation et de la xénotransplantation d'organes ou de tissus. Le groupe de travail interne sur les xéno greffes - Risques pour les tierces parties - a été créé dans le but d'évaluer la question des risques liés aux éventuels essais cliniques de xéno greffes pour les tierces parties. On fournira plus de renseignements sur les travaux de ces comités lors de la prochaine réunion du CCE-RX. Suivi : Le CCE-RX est invité à commenter l'ébauche de la ligne directrice provisoire sur les essais cliniques de xéno greffes. Les commentaires devraient être envoyés au coordonnateur du CCE-RX au plus tard le 10 septembre 1999.

La D^{re} Marian Laderoute présente un aperçu des questions liées à la xénotransplantation en expliquant en quoi les xéno greffes sont différents des produits biologiques préparés à partir d'animaux et indique pourquoi les modes d'exposition sont variés selon que les sources sont d'origine animale ou humaine. La transplantation d'un xéno greffe xénotransplantation implique que des cellules viables qui produisent des virus entrent en contact avec des cellules humaines. Dans le passé, l'exposition à des matières animales n'impliquait généralement pas d'hôtes immunodéprimés. Il s'agit maintenant de déterminer à quel niveau les xéno zoonoses peuvent se transmettre et si les risques sont acceptables, tant pour l'individu que pour la population en général.

La D^{re} Laderoute informe le CCE-RX que l'éventuelle modification génétique des porcs donneurs de manière que leurs tissus et leurs cellules ne soient pas rejetés facilement par le

complément humain ou par les anticorps anti-galactose peut avoir des effets sur l'immunité innée (naturelle). Nous n'avons aucune expérience à cet égard et aucune des études faites à ce jour n'ont visé à déterminer dans quelle mesure les risques de maladies infectieuses augmentent lorsque des tissus animaux modifiés génétiquement sont greffés sur des primates. Un certain nombre de questions clés doivent éventuellement être examinées, par exemple :

- i) quels sont les primates non humains acceptables pour l'étude des risques de maladies infectieuses,
- ii) y a-t-il lieu d'effectuer des études sur la transmission sexuelle,
- iii) quels sont les tests à utiliser respectivement pour les pathogènes connus et inconnus,
- iv) serait-il utile de mettre au point et de valider des **marqueurs de substitution pour les infections virales**.

La D^{re} Laderoute résume en outre brièvement les questions et recommandations principales étudiées dans le cadre du Forum national sur la xénotransplantation tenu en novembre 1997.

Le D^r Paul Sandstrom dirige la discussion sur un article publié récemment dans *Science*, intitulé « *Search for Cross-species Transmission of Porcine Endogenous Retrovirus (PERV) in Patients Treated with Living Pig Tissue* », sur laquelle se terminent les exposés. On donne un aperçu des protocoles utilisés. Des échantillons ont été prélevés jusqu'à douze ans après le traitement pour 160 patients qui ont reçu des greffes de divers tissus vivants d'origine porcine. Des recherches basées sur l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et des tests Western Blot ont été effectuées. Du sérum provenant de 160 patients et des cellules mononucléaires de sang périphérique provenant de 159 des patients ont été analysés. Aucun cas de transmission de rétrovirus endogènes du porc (REP) n'a été décelé parmi les patients chez lesquels on avait extrait suffisamment d'ADN (97 %) pour permettre une analyse complète par PCR. Un microchimérisme persistant (présence de cellules du donneur chez le receveur) a été observé chez 23 patients durant une période allant jusqu'à 8,5 ans.

Le CCE-RX est d'avis qu'il faut examiner les questions suivantes plus en détail :

- ▶ le consentement éclairé dans le cadre du rôle du comité d'éthique pour la recherche en ce qui concerne les futurs essais cliniques de xéno greffes,
- ▶ la norme canadienne proposée pour la xénotransplantation est-elle pertinente, les commentaires sur le document devraient être envoyés au coordonnateur du CCE-RX,
- ▶ il faudrait examiner plus en profondeur le risque pour les tierces parties en vue de dresser la liste complète des enjeux.

Suivi : Il faudrait discuter des commentaires sur la norme canadienne proposée pour la xénotransplantation lors de la prochaine réunion du CCE-RX ou encore envoyer les commentaires au coordonnateur du comité.

Le comité est d'avis qu'il serait utile d'obtenir plus de renseignements sur la thérapie génique et les recherches faites actuellement au Canada sur les rétrovirus. Des conférenciers seront invités à la prochaine réunion du CCE-RX fixée provisoirement au 2 novembre 1999.

La séance est levée à 15 h 30

Secrétaire : M^{me} Sue-ann Blakely
Le 7 septembre 1999.