

Improving our Health:
The Need to Enhance
the Post-Approval Surveillance System
for HIV/AIDS Drugs in Canada

A Discussion Paper

prepared by
the Canadian Treatment Advocates Council

December 2000

Acknowledgements

The author wishes to thank the following persons for providing information during the research phase of this paper:

Suzanne Cadden, Glaxo-Wellcome Inc.

Robert Peterson, Susanne Reid, Heather Setcliffe, Health Canada

The author also wishes to thank **Louise Binder, Tom McAulay** and **Greg Robinson** of the Canadian Treatment Advocates Council for providing information and guidance and for critiquing early drafts of the paper.

Author: David Garmaise

Table of Contents

Executive Summary 4

Section I – Introduction 8

Section II – Definitions 10

Section III – Description of the Current System 13

Section IV – Previous Reports on Post-Approval Surveillance 17

Section V – Problems with the Current System 21

Section VI – Conclusions and Recommendations 26

Endnotes 29

Appendices:

- A. Organization Charts
- B. Form: Report of adverse reaction suspected due to drugs, cosmetics and biological products (Vaccines excluded)
- C. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter (Sample Issue)
- D. Recommendations of the Consultative Working Group on the Therapeutic Products Programme Drug Review Process

Executive Summary

Canada has an inadequate and ineffective system of post-approval surveillance of drugs that have been licensed for sale. Systems for reporting adverse drug reactions are weak. This is particularly problematic with respect to HIV/AIDS drugs since they often generate more adverse reactions than other drugs. This has negative implications for the long-term health of some persons living with HIV/AIDS.

Problems

There are many problems with the current system. The following is a summary of the problems:

Reporting Problems

1. Pharmaceutical companies are not required to report adverse drug reactions.
2. There is no requirement for health care professionals or consumers to report serious adverse drug reactions or adverse drug reactions, nor are they actively encouraged to do so.
3. There is no formal process in place for consumers to report serious adverse drug reactions and adverse drug reactions.
4. Persons living with HIV/AIDS are not reporting to health care professionals all adverse reactions to the drugs they are prescribed.
5. Even when people living with HIV/AIDS do report adverse drug reactions to their health care professionals, these reports are often not being forwarded on to the national surveillance system either directly or through pharmaceutical companies.
6. Health care professionals are not always sure which drug may have caused an adverse reaction.

Systemic Problems

1. The post-approval surveillance system lacks clear goals, objectives and action plans.
2. The Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme (CADRMP) is not well known to health care professionals across Canada.
3. There is a lack of consistency in the terminology used in the monitoring of adverse drug reactions.
4. The roles of federal and provincial governments around the monitoring of the ongoing effectiveness of licenced drugs are blurred

5. Post-approval surveillance is not a priority within Therapeutics Products Programme (TPP) or the Health Protection Branch. There are insufficient resources devoted to post-approval surveillance.
6. It is not clear whether a portion of the Drug Information Number (DIN) fees are being assigned to post-approval surveillance.
7. There is a lack of coordination of resources within TPP.
8. There is a lack of information-sharing.
9. There are problems with the database that is being used to record reports of drug reactions.

Programmatic Problems

1. Pre-marketing clinical trials fail to identify many adverse reactions.
2. Few Phase IV clinical trials are being conducted.
3. For those adverse drug reactions that are reported to CADRMP, there is no system in place to disseminate information on them to HIV/AIDS consumers and the organizations that represent them.
4. There is a lack of information coming from other countries.

Recommendations

To improve the system and make it more responsive, the Canadian Treatment Advocates Council advances the following guiding principles and recommendations:

Guiding Principles

1. It should be consumer-centred.
2. It should be easily accessible.
3. It should meet Canadian needs – i.e., it should use a Canadian database and Canadian strategies for data collection.
4. It should be open and transparent.
5. It should respect individual confidentiality.

General Recommendations

1. TPP should develop a comprehensive strategy for post-approval surveillance of HIV/AIDS drugs. The strategy should include (a) measures to promote and facilitate the reporting of adverse reactions by manufacturers, health care professionals and consumers; (b) improved analysis of the adverse reaction data to spot trends and problem areas; (c) the commissioning of research on the causes of adverse reactions; (d) improved dissemination of the data, the analysis of the data and the results of the research; and (e) making Phase IV trials a condition of licensing of the drug. This strategy could serve as a blueprint for the post-approval surveillance of all drugs licensed for sale in Canada.
2. TPP should establish clear goals and objectives for its post-approval surveillance system.
3. Federal and provincial/territorial levels of governments should agree on their respective roles in a national post-approval surveillance system.
4. TPP should establish an advisory body whose membership includes a broad spectrum of stakeholders, including community representation. The role of the advisory body should be to advise TPP on the post-approval surveillance system.
5. TPP should keep the Federal-Provincial-Territorial Pharmaceutical Issues Committee abreast of developments with respect to the post-approval surveillance system, and should encourage joint activities, where appropriate.
6. TPP should provide an accounting of the annual Drug Information Number (DIN) renewal fees it receives, and should ensure that an appropriate percentage of these fees is allocated to the post-approval surveillance system (as per original and ongoing agreements).
7. Information on the post-approval surveillance system should be included in medical schools and programmes for continuing education (for physicians and other health care professionals).
8. TPP should analyze incoming reports of drug reactions on a timely basis, and prepare synopses based on these analyses.
9. TPP should develop and implement mechanisms to ensure timely, broad and effective dissemination of adverse drug reaction synopses to all stakeholders. The synopses should be provided to one or more community-run newsletters as well as peer-reviewed scientific journals.
10. TPP should promote the development of a system for the international collection, analysis and sharing of information on serious adverse drug reactions and adverse drug reactions.
11. TPP should standardize the terminology it uses for the monitoring of adverse reactions.

12. TPP should ensure that its post-approval surveillance activities are centralized in one or two divisions within the Bureau of Licensed Product Assessment and are well-coordinated.
13. TPP should ensure that information is shared between the officials involved in pre-marketing approval of drugs and those involved in post-approval surveillance.

Recommendations Specific to Gathering Data on Adverse Reactions

1. The Regulations should be altered to require drug manufacturers to report adverse drug reactions as well as serious adverse drug reactions.
2. The post-approval surveillance system should include effective mechanisms for consumers, health care professionals and other stakeholders to report drug reactions and drug reactions.
3. TPP should develop local, regional and national strategies to solicit reports of drug reactions from health care professionals.
4. TPP should develop local, regional and national strategies to solicit reports of drug reactions from consumers and organizations that represent consumers.
5. TPP should ensure that its strategies for soliciting reports of drug reactions address issues specific to women (e.g., menstrual, menopause, hormonal, pregnancy) and other population groups.
6. A comprehensive education programme should be developed for people reporting drug reactions.
7. TPP should ensure that its database systems are upgraded to accommodate increasing number of reports of drug reactions and to facilitate analysis of the data.
8. TPP should ensure that the reports of drug reactions continue to be entered on its database system on a timely basis.
9. TPP should embark on more pilot projects to test various methods of gathering data on drug reactions.
10. TPP should endeavour to obtain information on drug reactions on a regular basis from other countries.

Section I

Introduction

Many of the drugs that have been approved for sale in Canada, perhaps as many as half, have serious side effects that are not detected prior to licensing. Frequently, drug interactions and beneficial side effects also go undetected. Canada currently has an inadequate and ineffective system for post-approval surveillance, a term that describes the monitoring of drugs after they have been licensed for sale. Systems for reporting adverse drug reactions are weak. As well, Phase IV clinical trials – trials conducted after a drug is licensed – are rarely undertaken.

Drugs for the treatment of HIV/AIDS probably generate more adverse reactions than other drugs. Because they are so urgently required, HIV/AIDS drugs are often approved following relatively short clinical trials based on surrogate marker outcomes. As a result, the long-term side effects of these treatments, and the interactions between these treatments and other drugs, are not usually identified during the trials. This has negative implications for the long-term health of some persons living with HIV/AIDS.

The goals of post-approval surveillance include:

- recognizing, as early as possible, new safety and effectiveness information;
- refining and adding to information on suspected or known reactions and interactions;
- reviewing the merits of one drug compared with other drugs and other types of therapy;
- communicating the information in a way that improves therapeutic practice; and
- identifying the beneficial effects of drugs.

Canada's system of post-approval surveillance does not adequately meet these goals.

The purpose of this discussion paper is to explain the concerns that persons living with HIV/AIDS and their representatives have with the current system of post-approval surveillance and to suggest ways in which the system can be improved.

After this Introduction, Section II of the Paper provides definitions of some of the terms commonly used in any discussion of this topic. This is followed in Section III by a description of the current system of post-approval surveillance in Canada. Section IV summarizes the findings of some of the major reports on this topic produced in Canada in the last ten years. The problems with the current system are outlined in Section V. Finally, in Section VI, some conclusions and recommendations are presented.

Limitations

This is a discussion paper. As such, it is designed to provoke discussion of the issues around post-approval surveillance of HIV/AIDS drugs. Further work will be required to describe the issues in more detail and to find definitive solutions to the problems with the current system.

Note About Terminology

The terms “post-marketing surveillance,” “post-approval surveillance,” and “pharmacovigilance” are often used interchangeably (see Section II Definitions). The first two of these terms are the ones most commonly used. We have chosen to use the term “post-approval surveillance.” We believe that it is the more accurate term. “Post-marketing surveillance” can be construed to mean surveillance that occurs only after a drug has left the market; this would be an incorrect interpretation.

Section II

Definitions

To better understand the issues involved in any discussion of post-approval surveillance, it is useful to define the various terms used. Some of the definitions presented below are based on documentation provided by Health Canada and on textbooks on this topic. The definitions have been divided into three categories:

- drug interactions and reactions;
- surveillance and reporting; and
- other.

Drug Interactions and Reactions

DRUG INTERACTION

A drug for which the pharmacokinetics or pharmacodynamics (see definitions below) are altered by the presence of another drug.

ADVERSE DRUG REACTION

DRUG SIDE EFFECT

A noxious and unintended response that occurs at doses normally used or tested for the diagnosis, treatment or prevention of a disease or the modification of an organic function.¹

SERIOUS ADVERSE DRUG REACTION

A noxious and unintended response to a drug that requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; or causes congenital malformations; or results in persistent or significant disability or incapacity; or is life-threatening or results in death.²

UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION

SERIOUS UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION

An adverse drug reaction or a serious adverse drug reaction that is not identified in nature, severity or frequency in the risk information set out on the label of the drug.³

SIGNAL

An event or series of events that indicate a new or evolving adverse effect of a drug.

Surveillance and Reporting

SURVEILLANCE

The ongoing systematic collection, analysis, and interpretation of health data essential to the planning, implementation and evaluation of (public) health practices, closely integrated with the timely dissemination of the data to those who need to know.

ACTIVE SURVEILLANCE

A surveillance system or study where responsible authorities seek out events occurring in a population.

PASSIVE SURVEILLANCE

A surveillance system or study where responsible authorities do not seek out events occurring in populations, but rely instead on spontaneous or voluntary reporting.

POST-APPROVAL SURVEILLANCE**POST-MARKETING SURVEILLANCE****PHARMACOVIGILANCE**

Continued monitoring of a drug after it has been licensed for public use. The monitoring is designed to provide information on the actual use of the drug for a given indication and on the occurrence of side effects, adverse reactions and drug interactions.⁴ Sometimes these terms are used more narrowly to refer only to monitoring adverse reactions.⁵

PHASE IV TRIAL

A surveillance trial designed to estimate the frequency of uncommon side effects, toxicity or interactions (also called expanded safety trials in drug development).⁶ Sometimes the term is used more broadly to refer to controlled prospective trials that monitor comparative efficacy, effectiveness and ongoing safety.⁷

CONTINUING ASSESSMENT

Refers to the study of a new drug throughout its clinical life, beginning at the clinical trial stage and ending only when the drug is withdrawn from the market.⁸

SPONTANEOUS REPORTING**VOLUNTARY REPORTING**

Notification of suspected adverse reactions to drug products or other therapeutic products to a centralised agency on a spontaneous or voluntary basis, usually by practising health professionals.⁹

Other**CONFIRMATORY TRIAL**

An adequately controlled clinical trial in which the hypotheses are stated in advance and evaluated. As a rule, confirmatory trials are necessary to provide firm evidence of efficacy or safety.¹⁰

DRUG EFFECTIVENESS

A term used to describe how well treatments work in a real world setting. Effectiveness is a composite assessment of various factors such as drug efficacy; patient adherence; provider adherence to practice, standards or guidelines; and coverage (access to treatment) for those in need of treatment.

DRUG EFFICACY

The ability of a therapeutic product to bring about the intended beneficial effects for individuals in a defined population with a given medical problem, under ideal conditions.¹¹

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH)

An initiative that brings together the regulatory authorities of Europe, Japan and the United States, and experts from the pharmaceutical industry in these three regions, to discuss scientific and technical aspects of drug product registration. The objective is to make recommendations on ways to achieve greater harmonization in the interpretation and application of technical guidelines and the requirements for drug product registration. Canada is an observer to the ICH process.

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)

A report that provides information on the world-wide safety experience with an active substance at specific times following its approval for use. The format and content of this report have been agreed upon by the International Conference on Harmonization.

PHARMACODYNAMICS

The branch of pharmacology that deals with the effect and the reactions of drugs within the body.¹²

PHARMACOLOGY

The scientific study of the composition, use and effects of drugs and medicines.¹³

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

The study of the distribution and determinants of drug-related events in populations, and the application of this study to efficacious drug treatment.¹⁴

PHARMACOKINETICS

The branch of pharmacology that deals with the absorption, distribution, and elimination of drugs by the body.¹⁵

Section III

Description of the Current System

In Canada, the licencing process for new drugs and the post-approval surveillance of licensed drugs, including the monitoring of adverse drug reactions, is governed by Health Canada under the *Food and Drugs Act* and its accompanying Regulations. The Therapeutic Products Programme (TPP), Health Canada, reviews submissions from drug companies on the safety, efficacy and quality of new drugs before approving them for marketing in Canada. The drug review process involves a complex balancing of evidence on the risks and benefits of a new drug. After a drug is licenced for marketing, TPP continues to monitor the new drug for safety, effectiveness and quality through its Bureau of Licensed Product Assessment. Data on adverse drug reactions are gathered by the Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme (CADRMP), which is part of the Bureau's Adverse Reaction and Medication Error Assessment Division. The Bureau is in the process of establishing an Active Surveillance, Research and Product Utilization Review Division. (See Appendix A for organization charts of TPP and of the Bureau of Licensed Product Assessment.)

Regulations issued under the *Act* require that manufacturers of a drug provide the Director of TPP at Health Canada with any information they have on serious adverse drug reactions. The Regulations require that reports of serious adverse drug reactions occurring in Canada, and serious unexpected adverse drug reactions occurring outside Canada, be submitted within 15 days after the information is received.

Although manufacturers are required to report serious adverse drug reactions known to them, there is nothing in the *Act* that obliges health professionals (or any other stakeholders) to report such reactions. As a result, some serious adverse drug reactions go unreported.

Manufacturers are also required to conduct a concise and critical analysis of both serious adverse drug reactions and adverse drug reactions annually (and whenever requested by TPP) and to prepare a summary description of all reports of drug reactions received in the previous 12 months. TPP can request copies of the summary descriptions as well as the individual reports of drug reactions.¹⁶ In practice, TPP seldom asks for these descriptions to be provided.

Voluntary System

The reporting system for adverse drug reactions relies primarily on physicians, pharmacists and other health care professionals voluntarily providing the information to the manufacturer or to CADRMP. Consumers can report adverse drug reactions directly to CADRMP, but this is rare. Most drug manufacturers have post-approval units; however, it is not known whether the work of these units extends to compiling information from the voluntary reporting system and fulfilling the regulatory requirements of the *Food and Drugs Act*.

Guidance for health care professionals is provided in the Report of Adverse Reaction Suspected Due to Drugs, Cosmetics and Biological Products (Vaccines Excluded), a reporting form

prepared by Health Canada (see Appendix B). This form states that the following adverse effects should be reported:

- all suspected** adverse reactions to drugs which are unexpected – i.e., not consistent with product information labeling;
- all suspected** adverse reactions to drugs which are serious – i.e., death or reactions that contribute to significant disability or illness, result in hospitalization, prolong hospitalization or require significant medical intervention; and
- all suspected** adverse reactions to **recently marketed drugs** (on the market for less than five years) regardless of their nature or severity.¹⁷

(Underlined and bold text is as per the form.)

The form also states that causality (i.e., proof that a drug caused an undesirable patient effect) is not a requirement for reporting an adverse drug reaction. It says that health care professionals should issue a report if the event is suspected of being drug-related, particularly if the event is unusual in context of the illness.¹⁸

Health care professionals may report adverse drug reactions directly to the national office of CADRMP; to any of its six Regional Adverse Drug Reaction Reporting Centres (Atlantic, Saskatchewan, British Columbia, Ontario, Quebec, Other Provinces and Territories); or to the drug manufacturer.

Role of CADRMP

The role of CADRMP is to collect and monitor adverse drug reaction information to ensure (a) that the benefits of a drug continue to outweigh the risks; (b) that labeling and product information for a drug product are continually updated; and (c) that Canadians and health care professionals are informed on a regular basis of adverse reactions to drugs licenced in Canada.^{19,20}

CADRMP monitors adverse reactions to all licenced drug products, including non-prescription drugs, herbal products and homeopathic products. Reports of adverse reactions are entered onto the Canadian Adverse Drug Reaction Database. The information provided to CADRMP is rolled up into reports that are distributed quarterly to health care professionals, health associations and other interested parties via the Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. An issue of the Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter is included in Appendix C. Reports are also published regularly in the Canadian Medical Association Journal and are available on the TPP website (<<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs/>>).

In 1999, the national office of CADRMP received a total of 5,688 reports from Canadian sources (2,999 serious adverse drug reaction reports and 2,689 adverse drug reaction reports). Of the 5,688 reports, 48% were provided by manufacturers, 44% by the regional reporting centres, and

8% by other sources. With respect to the types of individuals who initiated the reports, the breakdown is as follows:

- pharmacists [37%];
- physicians [25%];
- other health care professionals (e.g., nurses, dentists, coroners) [26%];
- consumers [9%]; and
- other [2%].²¹

At the beginning of 1998, there were indications that CADRMP had a large backlog of reports of serious adverse drug reactions – i.e., reports not entered onto the Canadian Adverse Drug Reaction Database. TPP says that all serious adverse drug reaction reports are now being processed in a timely manner; that all Canadian reports received since January 1, 1998 have been entered onto the Canadian Adverse Drug Reaction Database; and that all serious adverse drug reaction reports received between 1965 and January 1, 1998 have been entered either on the Canadian Adverse Drug Reaction Database or onto a separate tracking database.²²

Advisory Committees and Working Groups

The work of several advisory committees and working groups influences the post-approval surveillance activities of TPP.

Advisory Committee on Management. This committee provides management and policy advice to the Director of TPP, including guidance on the TPP Pharmacovigilance Strategy. There is a consumer representative on this committee; however, this person is not an HIV/AIDS-related consumer.

Expert Advisory Committee (EAC) on Pharmacovigilance. This committee "...provides the directorate with on-going and timely advice on issues related to post-approval safety, quality and effectiveness of drug products."²³ More specifically, it "...identif(ies) specific issues and concerns, provide(s) advice on matters of science and policy, assess(es) adverse drug reaction reports and drug product complaints, and evaluate(s) drug safety issues related to misuse, abuse or off-label use..."²⁴ In 1997, the EAC on Pharmacovigilance replaced the former Canadian Adverse Drug Reaction Advisory Committee, the mandate of which was limited to the monitoring of adverse effects after the drugs were licensed. The EAC on Pharmacovigilance has eight members selected from family and clinical medicine, pharmacy, pharmacology, pharmacoepidemiology, geriatrics, pediatrics, and poison information and control.

Working Group on HIV/AIDS. This group was established by TPP in 1998 to examine pre-approval and post-approval systems for HIV/AIDS drugs. The working group set up a Sub-Group on Post-Market Surveillance that met once by teleconference (November 1998) and once face-to-face (January 1999). The mandate of the sub-group was: (a) to define issues on adverse drug reaction reporting (the weaknesses and barriers, lessons learned from other jurisdictions, and proposed solutions); (b) to outline issues in information generation and dissemination on adverse drug reactions (current practices, and proposed improvements); (c) to examine current and future resource issues (comparative studies with other OECD countries, a proposed HIV/AIDS pilot

study, and any other suggested initiatives); and (d) to recommend future directions. After the face-to-face meeting in January 1999, the sub-group ceased to exist and its mandate was taken up by the full working group. In October 1999, the working group produced a series of recommendations on the drug review process of TPP, including some on post-approval surveillance (see Appendix D). The working group was disbanded in 1999.

Advisory Committee on Product Licensing Review. This multi-stakeholder group was set up to oversee the implementation of the recommendations of the Working Group on HIV/AIDS.

Public Advisory Committee. In the process of being formed, this committee is designed to improve accountability and transparency within the Therapeutics Products Programme. A working group is currently developing the Committee's terms of reference. There are about 40 people on the working group, representing various stakeholders (except the drug industry).

Pilot Project

In 1998, TPP established the Enhanced Post-Marketing Surveillance of HIV/AIDS Drug Therapies Pilot Project to develop and test alternate methods and formats for reporting adverse drug reactions to HIV/AIDS drugs. The pilot project consists of three phases: Phase 1 – Proof of Concept (in partnership with a selected field site); Phase 2 – Validation (in partnership with a select group of sentinel sites); and Phase 3 – Integration (in partnership with HIV/AIDS community services). In Phase 1, TPP partnered with the Health Sciences Divisions of the University of Ottawa to develop and assess two alternate reporting methods: (a) patient self-reporting of adverse drug reactions and (b) extracting adverse drug reaction data from patient charts. This phase has been recently completed; a summary evaluation report is in the final stages of review.²⁵

Section IV

Previous Reports on Post-Approval Surveillance

A number of reports produced by and for Health Canada have reviewed the objectives of post-approval surveillance and the way in which the Therapeutics Products Programme (TPP) monitors the ongoing safety, quality and effectiveness of drugs after they have been licensed. Several pivotal reports are reviewed in this Section.

HLYNKA J.N. DEVELOPING A NATIONAL POST-MARKETING PHARMACEUTICAL SURVEILLANCE PROGRAMME (PPSP). JUNE 1991.²⁶

Consultant report to Bureau of Pharmaceutical Surveillance, Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada. Also referred to as the Hlynka Report.

The Hlynka Report was commissioned as a result of a commitment by the former Drugs Directorate (now part of TPP) to develop a new Post-Marketing Pharmaceutical Surveillance Programme (PPSP). The Report is a blueprint for the development of a PPSP. It includes: (a) specific objectives; (b) the components of PPSP required to meet the objectives; (c) a programme structure; (d) a list of the participants or stakeholders that should be involved in the development of PPSP; and (e) the developmental priorities of the programme.

The Hlynka Report described the scope of post-approval surveillance as broader than the monitoring of adverse effects to licenced drugs. It said that such surveillance should extend to both the use and effects of drug products. Hlynka recommended that post-approval surveillance include three programme components: monitoring adverse drug reactions, drug use review and drug post-approval evaluation. He proposed that a Bureau of Pharmaceutical Surveillance be established, with a Division of Post-Marketing Surveillance that would contain three sections corresponding to the three programme components: a Drug Utilization Review Section, an Adverse Drug Reaction Reporting Section, and a Post-Market Evaluation Section. The role of the Canadian Adverse Drug Reaction Reporting Advisory Committee (CADRAC), which at that time was an advisory body to the directorate, was to be limited to input into post-marketing evaluation, adverse drug reaction signal assessment and evaluation, and Phase IV studies. Although the Report identified patients and consumers as stakeholders, it did not propose that representatives of this group be added to CADRAC; the Report assumed that their interests could be represented by others involved in the development of the PPSP.

The Hlynka Report provided some useful information on the scope and roles of the recommended programme components. It defined drug utilization review as "the retrospective measurement of patterns of drug use."²⁷ Hlynka identified this as a national role and differentiated it from drug use evaluation, which he defined as "the comparison of patterns of drug use to some pre-determined standards..." to detect over-use, under-use and contraindications to the use of specific drugs, and which he saw as a provincial responsibility.²⁸

Hlynka identified the features of post-approval evaluation as:

- the assessment and evaluation of signals generated from an adverse drug reaction reporting system;
- coordinated, controlled prospective protocols for the monitoring and evaluation of the safety and effectiveness of drugs as part of drug regulatory requirements, either in response to pre-market studies or as a result of an adverse drug reaction signal; and
- research centres (public and private) to support the features described in the two bullets above.

The Report recognized the breadth of surveillance required to extend the information gained in pre-market clinical trials to the study of a greater number of patients on an ongoing basis, over a longer term, and in real-world conditions that are not achieved during clinical trials (e.g., different populations, different degrees of adherence to drugs, different prescribing practices of physicians).

The Report prescribed the development of regional centres in Canada to improve spontaneous adverse drug reaction reporting, investigation of reports, and education of health care providers. The adverse drug reaction reporting system proposed by Hlynka included spontaneous reporting (this is the same passive system of surveillance in existence today) and a programme of controlled monitoring¹ for adverse drug reaction reporting. Unfortunately, Hlynka did not discuss the controlled monitoring component, stating only that "... the potential of controlled monitoring studies are unknown at this time..."²⁹

GAGNON, ET AL. WORKING IN PARTNERSHIPS...DRUG REVIEW FOR THE FUTURE, REVIEW OF THE CANADIAN DRUG APPROVAL SYSTEM. JULY 1992³⁰

Consultant Report to the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada. Also referred to as the Gagnon Report.

The Gagnon Report recognized that there is often limited information on the safety and efficacy of drugs prior to marketing. The Report described the evaluation of drug safety, efficacy and effectiveness as a continuum of knowledge that begins with the pre-market development of a drug and extends over its market history. Gagnon recognized that the performance of a drug while on the market needs to be assessed through a number of indices that extend beyond the voluntary submission of suspected adverse drug reaction reports, and that there needs to be a timely and appropriate response to such reports.

Like the Hlynka Report, the Gagnon Report recommended the consolidation of the adverse drug reaction reporting activities which were spread throughout the Health Protection Branch. It recommended a new unit at the national level (the Pharmacovigilance Unit) that would "...be responsible for adverse drug reaction reporting, liaison and support for Regional Centres, Drug

¹ Controlled monitoring can refer to a registry of each person who fills a prescription. The use of the registry involves calling patients who have filled a prescription regularly to inquire about any adverse drug reactions they have experienced to the medication(s) they are taking. Controlled monitoring has also been used in the context of conducting Phase IV trials.

Use Review initiatives, international programmes such as the World Health Organizations Adverse Reaction Monitoring Scheme and support for CADRAC.”³¹

The Report recommended that post-approval surveillance include the quality of a drug as well as its adverse effects and effectiveness, and outlined the range of actions required within a system of post-approval surveillance, from education to regulation.

While Gagnon supported the encouragement of voluntary reporting of adverse drugs reactions, he also said that “the provinces and the federal government should hold discussions with health professionals’ associations to study the feasibility of mandatory Adverse Drug Reaction reporting.”³² As well, Gagnon recommended that the conditional approval of drugs for life-threatening conditions should include the provision for continued post-marketing studies and for reviews of the product after specified time periods.

STRATEGIC PRIORITIES PROJECT (DISCUSSION PAPER), PROJECT C-3, CANADIAN ADVERSE DRUG REACTION ADVISORY COMMITTEE (CADRAC). MARCH 1996.

Internal report, Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health Canada

For the most part, this paper examined the role and function of the CADRAC, the mandate of which, at the time, largely centred on adverse drug reactions reporting. By this time, previous reports, such as Hlynka and Gagnon, were articulating that the scope of post-approval surveillance needed to be more comprehensive. This paper appears to have been conducted after a new Expert Advisory Committee on New Active Substances (EACNAS) had been created. The mandate of the EACNAS and CADRAC overlapped in the area of post-approval surveillance.

The paper evaluated a range of options that would assign the mandate of post-approval surveillance to either the EACNAS or CADRAC, or that would see the two committees share the responsibility. The paper concluded that “...coordinating all post-approval surveillance activities together in one bureau (the Bureau of Drug Surveillance), which is advised by a single competent EAC (i.e., CADRAC or its nominal successor), is critical for the development of an integrated, efficient and effective national approach to post-approval surveillance of drug products in Canada.” The paper recommended retaining CADRAC, changing its name to reflect broader terms of reference, and limiting the EACNAS to focussing on pre-approval issues and sharing findings with the revamped CADRAC. The paper suggested several possible names for the revamped committee, including the Expert Advisory Committee on Post-Approval Surveillance and the Expert Advisory Committee on Pharmacovigilance.

PRODUCT LICENSING FRAMEWORK III (DRAFT). JUNE 1998.³³

Internal report, Therapeutic Products Programme, Health Canada

The Product Licensing Framework outlined a process for pre-market review and linked this review to post-approval reporting. According to the system proposed in this document, drugs that receive a favourable pre-market review and a licence to market would be assigned to one of three post-approval reporting schedules. The reporting schedules would determine which reports would have to be filed, the reporting frequency and the frequency of TPP's review of the assigned reporting schedule (for possible schedule reassignment). The framework proposed three post-

approval reports: a Periodic Safety Update Report, an Adverse Drug Reaction Summary Report, and a Product/Substance Summary Report. It is important to note that this framework would not alter the current system of voluntary post-approval surveillance of adverse effects of licenced drugs. To date, none of the proposals in the Framework document have been implemented.

HEALTH PROTECTION BRANCH POLICY ON CONDITIONAL LICENCES. MAY 1998.³⁴

Internal document, Therapeutic Products Programme, Health Canada

This constituted a new policy on the issuance of Notices of Compliance with Conditions (NOC/C). The purpose of the policy was to provide patients who have catastrophic or severely debilitating disease with earlier access to promising new drugs. While earlier access can benefit patients, there are potential risks resulting from the limited amount of clinical research conducted prior to approval of the drug. Knowledge of the continued efficacy, effectiveness and adverse effects of the drug will continue to evolve after it is released on the market. In recognition of this fact, the NOC/C policy requires a "sponsor's written commitment to pursue confirmatory trials acceptable to the Therapeutic Products Programme."³⁵ The policy specifically refers to these confirmatory trials in reference to the continued efficacy of the drug. However, the policy leaves the nature and scope of the confirmatory studies to the discretion of the TPP. The policy also requires that the sponsor submit adverse drug reaction reports to the TPP in accordance with regulations and guidelines; this appears to refer to the same voluntary reporting system that is in place currently. This policy allows TPP to withdraw a drug given an NOC/C from the market if confirmatory trials requested by TPP on the safety and effectiveness of a drug are not completed and submitted to TPP in a timely fashion.

This policy may lead to more confirmatory trials; however, more time is required to determine whether the policy will be effective in this regard.

Section V

Problems with the Current System

The passive adverse drug reaction surveillance system in place to this day is not capable of capturing, analyzing and disseminating complete, accurate and timely information on new and evolving adverse drug reactions to approved HIV/AIDS treatments (or on beneficial side effects and drug interactions). There are many problems with the current system. A number of them are defined and discussed below. The problems have been grouped into three categories:

- reporting;
- systemic; and
- programmatic.

Reporting Problems

1. Pharmaceutical companies are not required to report adverse drug reactions.

Under the Regulations, drug manufacturers are required to report only serious adverse drug reactions. They may report some adverse drug reactions as well, but we believe many adverse drug reactions go unreported. Reporting of adverse drug reactions is important because it can help to detect trends and because adverse drug reactions can develop into serious adverse drug reactions.

2. There is no requirement for health care professionals or other stakeholders, including consumers, to report serious adverse drug reactions or adverse drug reactions, nor are they actively encouraged to do so.

Under the Regulations, only pharmaceutical companies have an obligation to report, and even then, only in the case of serious adverse drug reactions.

3. There is no formal process in place for consumers to report serious adverse drug reactions and adverse drug reactions.

Even when consumers and the organizations that represent them decide that they would like to provide a report on a serious adverse drug reaction or adverse drug reaction, there is no formal process in place for them to follow. Consumers do not know who to contact, where to send the information or exactly what information is required.

4. Persons living with HIV/AIDS are not reporting to health care professionals all adverse reactions to the drugs they are prescribed.

Although information on many adverse drug reactions is shared within personal support networks at the local level, it is not being recognized or captured in a timely fashion by health care

professionals and the current Canadian post-approval surveillance system. The extent of this under-reporting has not been quantified.

5. *Even when people living with HIV/AIDS do report adverse drug reactions to their health care professionals, these reports are often not being forwarded on to the national surveillance system either directly or through pharmaceutical companies.*

The current voluntary reporting system is extremely passive. Even if a severe adverse drug reaction occurs, physicians are not always reporting the event to the Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme (CADRMP). For example, in 1998, a person who had been hospitalized for severe weight loss attributed to antiretroviral medication determined that his or her physician had not reported the hospitalization (an adverse event) to CADRMP. It was not until this person had taken the adverse drug reaction reporting form to the physician and had it completed that the event was reported. There is no incentive for physicians to report events to CADRMP; physicians are not reimbursed for their time to complete reporting forms and no personnel is provided to investigate reports and complete them in physicians' offices.

6. *Health care professionals are not always sure which drug may have caused an adverse reaction.*

With multiple drugs in use, health care professionals cannot always tell to which drug they should attribute an adverse reaction, so they may not report the reaction.

Under-Reporting

The problems outlined above all contribute to the under-reporting of adverse drug reactions. The extent of under-reporting is illustrated by the following examples:

- ❑ Following the introduction of protease inhibitors in Canada in the fall of 1997, persons living with HIV/AIDS began to recognize profound adverse effects of these drugs that were either unaccounted for or underestimated (in terms of prevalence) in clinical trials. Some of these effects included lipodystrophy, gastrointestinal effects (nausea, vomiting, heartburn and diarrhea), and metabolic side effects such as hyperlipidaemia and overt or subclinical diabetes. None of these adverse effects were identified through the post-approval surveillance system.
- ❑ In the first half of 1998, there were only four reports of fat redistribution attributed to the use of protease inhibitors, as reported in the July 1998 Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter.³⁶ Yet there have been countless anecdotal reports of fat redistribution problems; scientists have recognized the problem and are busy looking for solutions.

It may not be practical to design a system that completely captures all adverse effects. A more reasonable goal might be to design a system that would detect a new problem that is occurring regularly or frequently, and that would then trigger further investigation to determine the extent of the problem and identify what response is required.

Systemic Problems

1. The post-approval surveillance system lacks clear goals, objectives and action plans.

Several reports commissioned by Health Canada have proposed goals and objectives for a post-approval surveillance system, as well as actions to achieve these goals and objectives (see Section IV – Previous Reports on Post-Approval Surveillance). In addition, the Working Group on HIV/AIDS produced a series of recommendations in October 1999 (see Appendix D). The department has yet to act on these reports and recommendations.

2. CADRMP is not well known to health care professionals across Canada.

CADRMP's low profile means that health care professionals are not very knowledgeable about the systems for reporting drug reactions and disseminating this information. Many physicians do not know when and where to report the adverse effects of drugs. The location of the CADRMP regional centres are not well known to some provincial officials involved in the distribution of HIV/AIDS drugs.

3. There is a lack of consistency in the terminology used in the monitoring of adverse drug reactions.

Some of the definitions overlap and some of the terms have diverse uses. This has a negative impact on efforts to collect data on adverse reactions.

4. The roles of federal and provincial governments around the monitoring of the ongoing effectiveness of licenced drugs are blurred

While the monitoring of adverse effects of approved drugs is clearly a federal responsibility, the responsibility for other components of post-approval surveillance, such as the monitoring of the effectiveness of drugs, is less clear. The level of research and evaluation of the effectiveness of drugs appear to vary among provinces, depending on the interest and availability of skilled clinical, basic, epidemiologic, social and health services researchers.

5. Post-approval surveillance is not a priority within TPP. There are insufficient resources devoted to post-approval surveillance.

The failure to recognize the importance of post-approval surveillance means that historically this activity has not received its fair share of resources or attention.

6. *It is not clear whether a portion of the Drug Information Number (DIN) fees are being assigned to post-approval surveillance.*

Each new drug has at least one DIN number assigned to it. A portion of the fees charged for the assignment of DIN numbers is supposed to help defray the costs of post-approval surveillance. However, TPP has not provided any accounting to show that this is happening.

7. *There is a lack of coordination of resources within TPP.*

Historically, the officials in TPP working on post-approval surveillance have been scattered among several divisions. It is not clear whether the recent reorganization of TPP has addressed this problem.

8. *There is a lack of information-sharing.*

There is little information sharing between officials of TPP working on pre-approval issues and those working on post-approval issues.

9. *There are problems with the database that is being used to record reports of drug reactions.*

There are limits to the types of reports that can be obtained from the Canadian Adverse Drug Reaction Database. As well, there are concerns that the database may not be able to handle the increases in volumes if the number of reports grows significantly in the coming years. CADRMP is looking at the possibility of combining its database with the one being used by the Federal Drug Administration in the United States in an effort to enhance the use of the data.

Programmatic Problems

1. Pre-marketing clinical trials fail to identify many adverse reactions.

Most of the clinical trials for HIV/AIDS drugs are of short duration. They do not capture all populations, and they do not reflect real life in terms of adherence and other variables. For all of these reasons, clinical trials are not very effective at identifying adverse reactions.

2. Few Phase IV clinical trials are being conducted.

The exact number of Phase IV clinical trials is not known, but it likely to be small (or none). TPP has very little information on how often Phase IV clinical trials on HIV/AIDS drugs are conducted, or how often these trials are required or requested by officials making decisions on the approval of new drugs. Unfortunately, the Regulations do not require the reporting of Phase IV trials.

3. For those adverse drug reactions that are reported to CADRMP, there is no system in place to disseminate information on them to HIV/AIDS consumers and the organizations that represent them.

The predominate route of dissemination of information on adverse drug reactions is to health professionals. Unfortunately, due to the volume of evolving medical information in HIV/AIDS, many health care professionals do not pay much attention to the publications on adverse effects in the Canadian Medical Association Journal or the Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. This means that many health professionals are not passing this information on to consumers.

4. There is a lack of information coming from other countries.

There is no system in place in Canada to collect or receive information from other countries on serious adverse drug reactions and adverse drug reactions. Nor has there been any attempt to collect or analyze information at an international level. A more global focus should enable us to spot trends and identify problems faster.

Section VI

Conclusions and Recommendations

The current system of post-approval surveillance does not meet the needs of consumers, including persons living with HIV/AIDS. The previous section described many of the problems with the system. In this Section, we provide recommendations for improving the system and making it more responsive.

Guiding Principles

The post-surveillance system should be based on the following guiding principles:

1. It should be **consumer-centred**.
2. It should be **easily accessible**.
3. It should **meet Canadian needs** – i.e., it should use a Canadian database and Canadian strategies for data collection.
4. It should be **open and transparent**.
5. It should **respect individual confidentiality**.

General Recommendations

To strengthen the current system, the following general strategies are recommended:

1. The Therapeutics Products Programme (TPP) should develop a comprehensive strategy for post-approval surveillance of HIV/AIDS drugs. The strategy should include (a) measures to promote and facilitate the reporting of adverse reactions by manufacturers, health care professionals and consumers; (b) improved analysis of the adverse reaction data to spot trends and problem areas; (c) the commissioning of research on the causes of adverse reactions; (d) improved dissemination of the data, the analysis of the data and the results of the research; and (e) making Phase IV trials a condition of licensing of the drug. This strategy could serve as a blueprint for the post-approval surveillance of all drugs licensed for sale in Canada.
2. TPP should establish clear goals and objectives for its post-approval surveillance system.
3. Federal and provincial/territorial levels of governments should agree on their respective roles in a national post-approval surveillance system.
4. TPP should establish an advisory body whose membership includes a broad spectrum of stakeholders, including community representation. The role of the advisory body should be to advise TPP on the post-approval surveillance system.

5. TPP should keep the Federal-Provincial-Territorial Pharmaceutical Issues Committee abreast of developments with respect to the post-approval surveillance system, and should encourage joint activities, where appropriate.
6. TPP should provide an accounting of the annual Drug Information Number (DIN) renewal fees it receives, and should ensure that an appropriate percentage of these fees is allocated to the post-approval surveillance system (as per original and ongoing agreements).
7. Information on the post-approval surveillance system should be included in medical schools and programmes for continuing education (for physicians and other health care professionals).
8. TPP should analyze incoming reports of drug reactions on a timely basis, and prepare synopses based on these analyses.
9. TPP should develop and implement mechanisms to ensure timely, broad and effective dissemination of adverse drug reaction synopses to all stakeholders. The synopses should be provided to one or more community-run newsletters as well as peer-reviewed scientific journals.
10. TPP should promote the development of a system for the international collection, analysis and sharing of information on serious adverse drug reactions and adverse drug reactions.
11. TPP should standardize the terminology it uses for the monitoring of adverse reactions.
12. TPP should ensure that its post-approval surveillance activities are centralized in one or two divisions within the Bureau of Licensed Product Assessment and are well-coordinated.
13. TPP should ensure that information is shared between the officials involved in pre-marketing approval of drugs and those involved in post-approval surveillance.

Recommendations Specific to Gathering Data on Adverse Reactions

To improve the gathering of data on adverse reactions, the following strategies are recommended:

1. The Regulations should be altered to require drug manufacturers to report adverse drug reactions as well as serious adverse drug reactions.
2. The post-approval surveillance system should include effective mechanisms for consumers, health care professionals and other stakeholders to report drug reactions and drug reactions.
3. TPP should develop local, regional and national strategies to solicit reports of drug reactions from health care professionals.

4. TPP should develop local, regional and national strategies to solicit reports of drug reactions from consumers and organizations that represent consumers.
5. TPP should ensure that its strategies for soliciting reports of drug reactions address issues specific to women (e.g., menstrual, menopause, hormonal, pregnancy) and other population groups.
6. A comprehensive education programme should be developed for people reporting drug reactions.
7. TPP should ensure that its database systems are upgraded to accommodate increasing number of reports of drug reactions and to facilitate analysis of the data.
8. TPP should ensure that the reports of drug reactions continue to be entered on its database system on a timely basis.
9. TPP should embark on more pilot projects to test various methods of gathering data on drug reactions.
10. TPP should endeavour to obtain information on drug reactions on a regular basis from other countries.

Final Word

Reform of the system along the lines outlined above will make it more responsive to the needs of consumers and help to improve the health of persons living with HIV/AIDS as well as all Canadians.

Endnotes

1. Food and Drugs Act: Food and Drug Regulations (Schedule No. 844), November 7, 1995.
2. Ibid.
3. Ibid.
4. Amery, W., Pharmacovigilance: What is it? Why does it exist?, *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 5, 1994: 77-84.
5. Walop, W., *Commentary: Postmarketing surveillance: its meaning*, *Post-marketing surveillance*. 6, 1993: 155-158.
6. Piantadosi, S., *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*, A Wiley-Interscience Publication. 1997.
7. Hlynka J.N. *Developing a National Postmarketing Pharmaceutical Surveillance Program (PPSP)*. June 1991.
8. Strategic Priorities Project (Discussion Paper), Project C-3, Canadian Adverse Drug Reaction Advisory Committee (CADRAC). Internal Report, Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health Canada. March 26, 1996.
9. Ibid.
10. International Committee on Harmonization. *Guideline E9: Statistical Principles for Clinical Trials*.
11. CIOM Working Group IV. *Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluation safety signals*. 1998: 83-84.
12. Webster's New World Dictionary, Third College Edition, Victoria Newfeldt (editor). 1988.
13. The Wordsmyth English Dictionary-Thesaurus. Internet:
<<http://www.lightlink.com/bobp/wedt/wedt-artfl.html>>.
14. Last, J.M., *A Dictionary of Epidemiology*, 2nd edition, Oxford University Press. 1988.
15. Webster's, *supra* at 13.
16. Food, *supra* at 1.
17. Canadian Adverse Drug Reaction (ADR) Monitoring Program Fact Sheet, Therapeutic Products Program, Health Canada.
18. Ibid.
19. Ibid.
20. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter, Therapeutic Products Programme, Health Canada, Vol. 8, No. 4. October 1998.

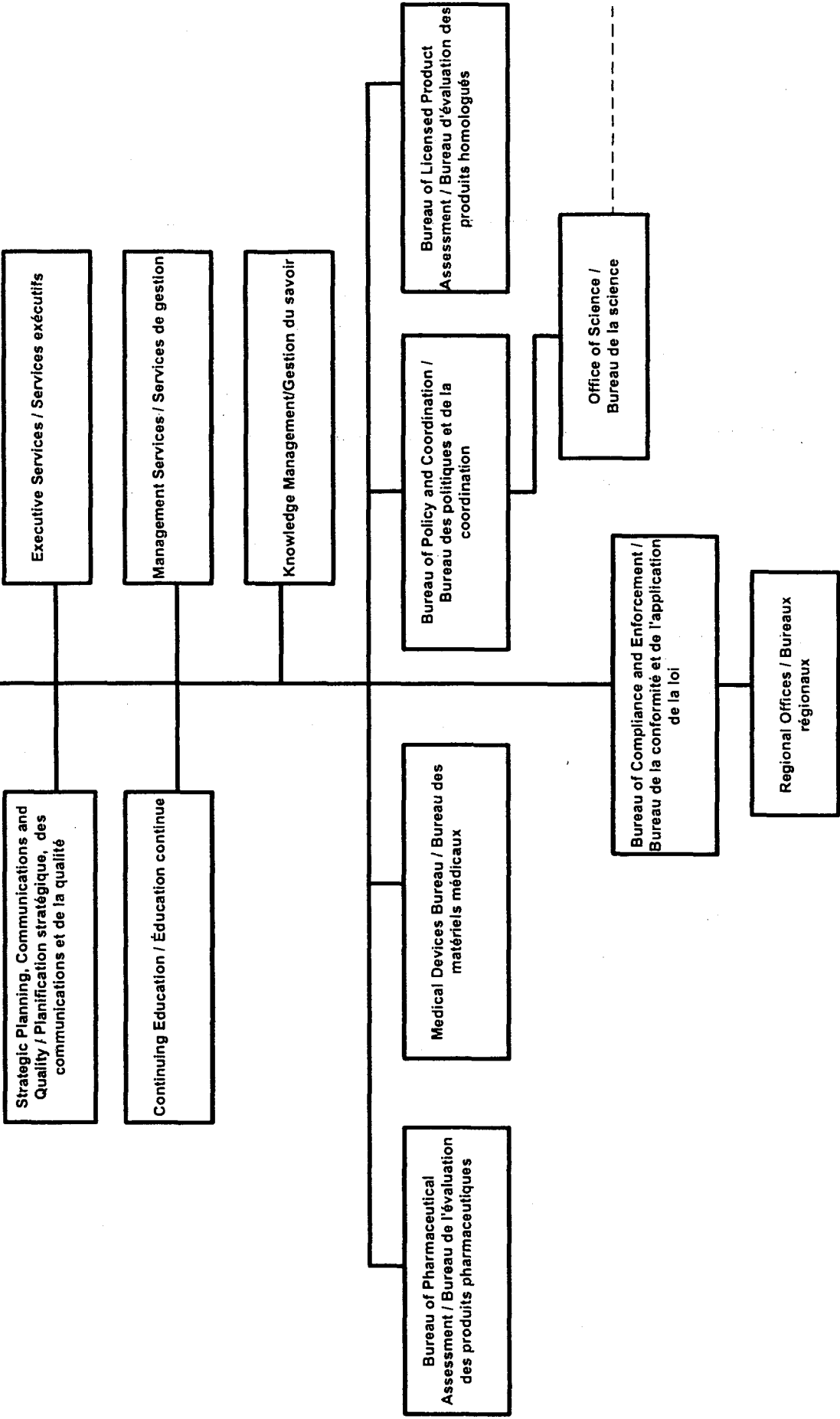
21. Letter dated July 11, 2000 to David Garmaise from Robert G. Peterson, A/Director General, Therapeutic Products Programme.
22. Ibid.
23. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter, Therapeutic Products Programme, Health Canada, Vol. 7, No. 3. July 1997.
24. Ibid.
25. Letter, supra at 21.
26. Hlynka, supra at 7.
27. Ibid.
28. Ibid.
29. Ibid.
30. Gagnon, et al. Working in Partnerships...Drug Review for the Future, Review of the Canadian Drug Approval System. July 1992.
31. Ibid.
32. Ibid.
33. Product Licensing Framework III (DRAFT), Therapeutic Products Programme, Health Canada. June 1988.
34. Health protection Branch Policy on Conditional Licences, Therapeutic Products Programme, Health Canada. May 28, 1998.
35. Ibid.
36. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter, Therapeutic Products Programme, Health Canada, Vol. 8, No. 3. July 1998.

Appendix A

Organization Charts

- 1. Therapeutics Products Programme**
- 2. Bureau of Licensed Product Assessment**

**Therapeutic Products Programme/
Programme des produits thérapeutiques**
Acting Director General/Directeur général par intérimaire
Executive Office/Bureau exécutif

**Therapeutic Products Programme /
Programme des produits thérapeutiques**
Acting Director General / Directeur général par intérimaire

**Bureau of Licensed Product Assessment /
Bureau d'évaluation des produits homologués**
Director / Directeur

Assistant to Director /
Adjointe du directeur

Correspondence Assistant /
Adjoint à la correspondance

**MANAGER /
GESTIONNAIRE**
Policy and Operations /
Politiques et opérations

**MANAGER /
GESTIONNAIRE**
Adverse Reactions
and Medication
Error Assessment /
Évaluation des effets
indésirables et des
erreurs de médication

**MANAGER /
GESTIONNAIRE**
Product Assessment /
- Pharmaceuticals /
Évaluation des produits
- Produits pharmaceutiques

**MANAGER /
GESTIONNAIRE**
Biological and
Associated Products /
Évaluation des produits
- Produits biologiques
et produits connexes

**MANAGER /
GESTIONNAIRE**
Active Surveillance,
Research and
Product Utilization /
Surveillance active,
recherche et
utilisation des
produits

Appendix B

Form:

**Report of adverse reaction suspected
due to drugs, cosmetics
and biological products (Vaccines excluded)**



Report of adverse reaction suspected due to drugs, cosmetics and biological products (Vaccines excluded)

Notification concernant un effet indésirable présumé dû à des médicaments, cosmétiques et produits biologiques (Vaccins exclus)

FOR H.P.B. USE ONLY / RÉSERVÉ À LA D.G.P.S.

See reverse for return address - Voir à l'endos l'adresse de retour

Patient Data - Données relatives au patient

Initials - Initiales	Chart number - Numéro de dossier	Age - Âge	Sex - Sexe <input type="checkbox"/> Male - Homme <input type="checkbox"/> Female - Femme	Weight - Poids	Height - Taille	Ethnic origin - Origine ethnique
Allergies or previous adverse reactions / Allergies ou effets indésirables précédents <input type="checkbox"/> No / Non <input checked="" type="checkbox"/> Yes (Specify) / Oui (Préciser)						
Relevant medical history - Histoire médicale pertinente						

Adverse Reaction - Effet indésirable

ONSET - DÉBUT <input type="checkbox"/> Gradual / Graduel <input type="checkbox"/> Sudden (specify in min. and hrs.) / Soudain (préciser en min. et hrs.) <input type="checkbox"/> Other (Specify) / Autre (Préciser)			Date (D - M - Y) / (J - M - A)
Description of adverse reaction - Description de l'effet indésirable			Laboratory results - Résultats de laboratoire
Intensity of reaction / Intensité de l'effet <input type="checkbox"/> Mild / Légère <input type="checkbox"/> Moderate / Modérée <input type="checkbox"/> Severe / Grave		Hospitalized because of reaction / Hospitalisé à cause de l'effet <input type="checkbox"/> No / Non <input type="checkbox"/> Yes / Oui	
TREATMENT OF REACTION - TRAITEMENT DE L'EFFET Suspected drug - Produit suspect <input type="checkbox"/> Discontinued / Discontinué <input type="checkbox"/> Dose reduced / Dose réduite <input type="checkbox"/> Unchanged / Non changé <input type="checkbox"/> Other (Specify) / Autre (Préciser)		Treatment drugs or therapy / Médicaments de traitement ou thérapie <input type="checkbox"/> No / Non <input type="checkbox"/> Yes (Specify) / Oui (Préciser)	
OUTCOME OF REACTION - SUITES DE L'EFFET <input type="checkbox"/> Recovered / Rétabli <input type="checkbox"/> Recovered with residual effects / Rétabli avec séquelles <input type="checkbox"/> Not yet recovered / Pas encore rétabli <input type="checkbox"/> Unknown / Inconnues <input type="checkbox"/> Fatal / Décès			Date (D - M - Y) / (J - M - A) Cause

Product Data - Données relatives au produit

Suspected drugs or products - Trade name / Chemicals / Lot number / Médicaments ou produits suspects - Nom déposé / Produit chimique / No. de lot	Started (D-M-Y) / Début (J-M-A)	Ended (D-M-Y) / Fin (J-M-A)	Daily Dose / Dose quotidienne	Route / Voie d'administration	Reason for use / Raison de l'usage
Drugs taken concomitantly / Produits associés <input type="checkbox"/> No / Non <input type="checkbox"/> Yes (Specify) / Oui (Préciser)					
Reporter's name - Nom du déclarant			City - Ville		Province
Name of institution - Nom de l'établissement				Telephone number - Numéro de téléphone	

Nova Scotia, New Brunswick, Newfoundland and Prince Edward Island

Atlantic Regional ADR Centre
c/o Queen Elizabeth II
Health Sciences Centre
Drug Information Centre
Level 200, Room 2421
1796 Summer Street
Halifax, Nova Scotia
B3H 3A7 tel: (902) 473-7171 fax: (902) 473-8612

Saskatchewan

Sask ADR Regional Centre
Dial Access Drug Information Service
College of Pharmacy and Nutrition
University of Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon, Saskatchewan
S7N 5C9 tel: (306) 966-6340 or 1-800-667-3425
fax: (306) 966-6377

British Columbia

B.C. Regional ADR Centre
c/o B.C. Drug and Poison Information Centre
1081 Burrard St.
Vancouver, British Columbia
V6Z 1Y6 tel: (604) 631-5625 fax: (604) 631-5262

Québec

Québec Regional ADR Centre
Drug Information Centre
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul, Gouin west
Montréal, Québec
H4J 1C5 tel: (514) 338-2961 or 338-2161
(Collect calls accepted)
fax: (514) 338-3670

Other provinces and territories

Adverse Drug Reaction Reporting Unit
Continuing Assessment Division
Bureau of Drug Surveillance,
Therapeutic Products Directorate, HPB
Health Canada
Ottawa, Ontario
K1A 1B9 tel: (613) 957-0337 fax: (613) 957-0335

REPORTING GUIDELINES**Which adverse drug reactions should be reported?**

Causality or proof a drug caused an undesirable patient effect is NOT a requirement for reporting an adverse drug reaction. Report if the event is suspected of being drug-related, particularly if the event is unusual in context of the illness.

- **all suspected** adverse reactions to drugs which are **unexpected**, i.e. not consistent with product information or labelling.
- **all suspected** adverse reactions to drugs which are serious, i.e. death, reactions which contribute to significant disability or illness, result in hospitalization, prolong hospitalization or require significant medical intervention.
- **all suspected** adverse reactions to **recently marketed drugs** (on the market for less than five years) regardless of their nature or severity.

Nouvelle Écosse, Nouveau Brunswick, Terre-Neuve et l'Île du Prince-Édouard

Centre régional EIM de l'Atlantique
a/s Queen Elizabeth II
Health Sciences Centre
Centre d'information sur les médicaments
Niveau 200, Salle 2421
1796, rue Summer
Halifax, (Nouvelle-Écosse)
B3H 3A7 tél: (902) 473-7171 télécopieur: (902) 473-8612

Saskatchewan

Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de la Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon, Saskatchewan
S7N 5C9 tél: (306) 966-6340 or 1-800-667-3425
télécopieur: (306) 966-6377

Colombie-Britannique

Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver, (Colombie-Britannique)
V6Z 1Y6 tél: (604) 631-5625 télécopieur: (604) 631-5262

Québec

Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul, Gouin ouest
Montréal (Québec)
H4J 1C5 tél: (514) 338-2961 or 338-2161
(Appels interurbains acceptés)
télécopieur: (514) 338-3670

Autres provinces et territoires

Unité de la notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Direction des produits thérapeutiques, DGPS
Santé Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9 tél: (613) 957-0337 télécopieur: (613) 957-0335

RENSEIGNEMENTS SUR LA NOTIFICATION**Quels effets indésirables devraient-être notifiés?**

Il n'est pas nécessaire de connaître l'imputabilité ou la preuve qu'un médicament a causé un effet indésirable chez le patient pour notifier un effet indésirable aux médicaments, particulièrement s'il est inhabituel dans le contexte de la maladie.

- **Tout effet indésirable** suspect, **inattendu** à un médicament (incompatible avec l'information sur le produit ou l'étiquetage).
- **Tout effet indésirable** suspect, **grave** à un médicament. Un décès ainsi que tout effet contribuant à une invalidité ou à une maladie majeure, qui entraîne ou prolonge une hospitalisation ou requérant une intervention médicale importante.
- **Tout effet indésirable** suspect à un **médicament récemment commercialisé** (depuis les cinq dernières années) indépendamment de sa nature ou de sa gravité.

Appendix C

Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter (Sample Issue)



Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter



Therapeutic Products Programme

In this issue:

- Adverse drug reaction reporting - 1999
- Celecoxib (Celebrex™): 1 year later
- Correction - ticlopidine
- Communiqué
- Drugs of Current Interest

Adverse drug reaction reporting - 1999

The Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program (CADRMP) received 5688 reports of suspected ADRs in 1999. The ADRs were reported for the most part by health professionals (pharmacists, physicians, nurses, dentists, coroners and others), either directly to the CADRMP or indirectly through another source (Table 1).

The increase in the number of reports received through regional ADR centres may be related to increased awareness by physicians and pharmacists of these centres and the opening of the Ontario Regional ADR Centre in September 1998. A further analysis of the total number of reports by reporter type (originator) is outlined in Table 2.

Of the ADR reports received, 2999 were classified as serious. A serious ADR is defined in the Food and Drugs Act and Regulations as "a noxious and unintended response to a drug which occurs at any dose and requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, causes congenital malformation, results in persistent or significant disability or incapacity, is life-threatening or results in death."

The CADRMP would like to thank all who have reported ADRs for their contribution to the program.

were of a serious nature (59 women, 41 men, 1 sex unknown; age range 21-92 years). Of the serious spontaneous reports 48% occurred in patients 70 years of age or older.

Six deaths associated with the use of celecoxib were reported. The causes of death and the direct relation to drug therapy are unclear in most cases because insufficient data are available. All of the patients used recommended celecoxib doses. Three cases involved concomitant use of warfarin. The 6 cases are described as follows:

Case 1: A 37-year-old man complained of mild chest pain after starting celecoxib for the treatment of arthritis. The pain gradually increased in intensity during therapy; however, the patient delayed seeking medical advice. He died at home after 12 days of celecoxib therapy. The cause of death was not specified.

Case 2: A 43-year-old man with cardiac valve replacement who was taking concomitant celecoxib and warfarin therapy for 3 months had a diffuse subarachnoid hemorrhage and subsequently died. On admission to hospital his International Normalized Ratio (INR) was 4.6 (normal range 0.9–1.1; recommended therapeutic range for valve replacement 2.5–3.5⁴).

Case 3: A 74-year-old woman with various underlying medical conditions and receiving numerous concomitant medications had been treated with warfarin for 3 weeks for bilateral deep vein thromboses. Sixteen days after starting concomitant celecoxib she experienced a fatal intra cranial hemorrhage. The INR was 2.1 on the day of event.

Case 4: A 61-year-old woman died from cardiorespiratory failure 11 days after starting celecoxib. She had a history of asthma, cardiovascular disease and penicillin allergy. Concomitant medications included salbutamol and beclomethasone.

Case 5: An 82-year-old man was admitted to hospital and found to have a gastrointestinal hemorrhage. He had a history of chronic renal failure, coronary artery disease and ASA allergy and used several concomitant medications including prednisone. He had been receiving concomitant warfarin and celecoxib therapy for 2 weeks. Two days following admission and discontinuation of celecoxib and warfarin therapy, the patient's INR was 6.0. He died 6 days after admission. The cause of death was not specified.

Case 6: Following 2 doses of celecoxib, an 88-year-old man with a history of hypertension was admitted to hospital because of chest pain. He had a cardiac arrest and died.

A number of ADR reports included the use of other drugs such as ASA, warfarin, glucocorticoids and other NSAIDs. Of the 220 reports, ADRs occurred most frequently in the following system organ classes (some reports appear in more than one category):

- **Gastrointestinal** (75 reports [34%]): e.g., gastrointestinal hemorrhage, melena, abdominal pain, hematemesis, vomiting, nausea, pancreatitis, gastric ulcer, diarrhea, duodenal ulcer.
- **Dermatological** (74 reports [34%]): e.g., pruritus, rash, erythematous rash, maculopapular rash, urticaria, angioedema, bullous eruption.
- **Body** (66 reports [30%]): e.g., asthenia, chest pain, fatigue, fever, rigors, anaphylactoid reaction, allergic reaction.

Table 1: Source of reports of adverse drug reactions (ADRs) received by the CADRMP in 1998 and 1999

Source	No. (and %) of reports received	
	1998	1999
Manufacturer	2200 (47.2)	2750 (48.3)
Regional centre	1464 (31.4)	2506 (44.0)
Other*	999 (21.4)	432 (7.7)
Total	4663 (100.0)	5688 (100.0)

Note: CADRMP = Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program.

*Includes, but not limited to, professional associations, nursing homes, hospitals, physicians, pharmacists, Health Canada regional inspectors, coroners, dentists and patients.

Table 2: Number of ADR reports by type of reporter (originator)

Reporter	No. (and %) of reports	
Pharmacist	2103	(37.0)
Physician	1446	(25.4)
Health professional*	1051	(18.5)
Consumer/patient	516	(9.1)
Nurse	447	(7.9)
Other	125	(2.2)
Total	5688	(100.0)

*Type not specified in report.

Written by: Heather Sutcliffe, BScPharm, Bureau of Drug Surveillance.

Celecoxib (Celebrex™): 1 year later

Celecoxib (Celebrex™), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), was first approved for sale in Canada in April 1999 and is used to relieve the signs and symptoms of acute and chronic osteoarthritis and rheumatoid arthritis in adults.¹ It is a diaryl-substituted pyrazole derivative containing a sulfonamide substituent and is the first of 2 selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors marketed in Canada. Unlike previously available NSAIDs, which inhibit both COX-1 and COX-2, celecoxib selectively inhibits COX-2. Inhibition of COX-1 is responsible for some of the major adverse effects of older NSAIDs, such as upper gastrointestinal ulcers and inhibition of platelet aggregation.² The newer agents are designed to limit the side effects of gastric erosion, ulceration and bleeding by sparing COX-1.³

Between Apr. 14 and Dec. 23, 1999, the CADRMP received 220 reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of celecoxib in which 562 adverse reactions were described (several reaction terms may be listed for one ADR report); 101 reports

- **Central and peripheral nervous system** (41 reports [19%]): e.g., dizziness, headache, hypertonia, stupor.
- **Respiratory** (27 reports [12%]): e.g., dyspnea, bronchospasm, pulmonary edema.
- **Psychiatric** (26 reports [12%]): e.g., confusion, depression, insomnia, somnolence, hallucination.
- **Metabolic and nutritional** (19 reports [9%]): e.g., increased alkaline phosphatase level, weight decrease.
- **Cardiovascular** (18 reports [8%]): e.g., cardiac failure, hypotension, bradycardia, myocardial infarction, hypertension.
- **Urinary system** (17 reports [8%]): e.g., acute renal failure, facial edema, micturition frequency.
- **Hematological** (15 reports [7%]): e.g., prothrombin time increased, bleeding time increased, cerebrovascular disorder, cerebral hemorrhage, intra cranial hemorrhage, pulmonary embolism, thrombocytopenia.

Of the 220 reports 12 involved the concomitant use of warfarin; 11 of these were serious (as defined in the Food and Drugs Act and Regulations). The celecoxib product monograph states that caution should be used when administering the drug with warfarin because patients taking warfarin are at increased risk of bleeding complications.¹ This precaution is supported by the seriousness of reports received, some of which documented elevated INR values when celecoxib and warfarin were used concomitantly.

Forty-nine of the 75 reports involving gastrointestinal disorders were serious (29 women and 20 men; age range 21–92 years). Even though celecoxib is designed to limit gastric side effects, gastrointestinal disorders do occur in some patients. Certain patient populations are at increased risk for gastrointestinal complications from NSAIDs (Table 1).

Table 1: Risk factors for gastrointestinal complications from NSAIDs

- Elderly patients
 - High doses or multiple NSAIDs (including low-dose ASA therapy)
 - Anticoagulant therapy
 - Comorbid medical conditions, including rheumatoid arthritis
 - History of peptic ulcer disease
 - Cardiovascular disease (especially in patients taking ASA)³
-

The CADRMP received 74 reports of suspected allergic-type reactions, 2 of which were anaphylactoid reactions. Sixteen reports indicated that the patient had a previous adverse reaction to sulfa. Since celecoxib contains a sulfonamide substituent, health care professionals are reminded that the use of celecoxib in people with a known sulfa hypersensitivity is contraindicated.

Use caution when prescribing celecoxib in patients

- demonstrating allergic-type reactions to sulfonamides because use of the drug is contraindicated
- using warfarin, because of increased risk of bleeding complications
- receiving concomitant drugs known to inhibit cytochrome P450 2C9⁵, because celecoxib is predominantly metabolized by this enzyme
- who are elderly and debilitated, to minimize the risk of an adverse gastrointestinal event; the lowest effective dose should be used for the shortest possible duration¹

Prospective, long-term studies are required to compare the incidence of serious, clinically significant gastrointestinal adverse events of celecoxib with those of other NSAIDs; therefore, general warnings for NSAIDs should be borne in mind.¹ The safety profile of new drugs evolves over time depending on different population groups, drug interactions, concomitant medical conditions and previously undetected adverse drug reactions that may emerge once the drug has been marketed. Therefore, health professionals are requested to continue reporting any suspected reactions associated with the use of celecoxib.

Written by: Marielle McMorran, BSc (Pharm), and Iza Morawiecka, BSc Phm, Bureau of Drug Surveillance.

References

1. *Celebrex™, celecoxib* [product monograph]. Mississauga (ON): Searle Canada; Kirkland (QC): Pfizer Canada; 1999 Apr 9.
2. Pray WS. Osteoarthritis and OTC therapies. *US Pharm* 1999;24(8).
3. Mandell BF. Cox 2-selective NSAIDs: biology, promises, and concerns. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):285-92.
4. Jacobs DS, DeMott WR, Grady HJ, Horvat RT, Huestis DW, Kasten BL. *Laboratory test handbook*. 4th ed. Cleveland: Lexy-Comp Inc; 1996. p. 262.
5. Rudy E. Using cytochrome P450 tables to predict drug interactions: caveats and cautions. *Drug Therapy Topics* [U of Washington Medical Center/Harborview Medical Center] 1998; 27(8):37-42.

Correction

In the October 1999 (vol. 9, no. 4) issue of this newsletter (Also in *CMAJ* 1999;161[7]:867) an article was published on serious hematologic reactions associated with ticlopidine. The recommendations provided in the last paragraph regarding the monitoring of the leukocyte count should have read as follows (corrected text in italics):

Hematologic monitoring of the leukocyte count along with a differential and a platelet count is recommended at baseline and every 2 weeks *to the end of the third month of therapy with ticlopidine*. If therapy has been discontinued *within the first 90 days*, an additional complete blood count with differential should be done 2 weeks after the discontinuation of therapy because of the long half-life of ticlopidine (terminal elimination half-life 4–5 days).

These recommendations are consistent with the product monograph. We apologize for any confusion this may have caused.

COMMUNIQUÉ

The CADRMP wishes to provide feedback and increase awareness of recently reported ADRs. The following cases have been selected on the basis of their seriousness, or the fact that the reactions do not appear in the product monograph. (Reactions are expressed based on the "preferred term" in the World Health Organization *Adverse Reaction Dictionary*.)

Orlistat (Xenical®): pancreatitis

Pancreatitis and cholecystitis associated with the use of orlistat (Xenical®), an anti-obesity agent, was reported to the CADRMP.

DRUGS OF CURRENT INTEREST

The purpose of the Drugs of Current Interest (DOCI) list is to stimulate reporting for a selected group of marketed drugs in order to identify drug safety signals. The maintenance of this list by the CADRMP facilitates regular monitoring and constitutes one element of post-approval assessment activities. The following criteria are considered for inclusion of drugs on the DOCI list:

- recently marketed drugs (< 2 years), with limited postmarketing experience and potential safety concern from premarket review;
- marketed drugs for which there are emerging safety concerns, new serious adverse drug reactions that are unlabelled in the product monograph (e.g., safety signals observed internationally);
- the first marketed drug of a new pharmacological or chemical class of medication.

abacavir (Ziagen™)	nevirapine (Viramune®)
alteplase (Activase® rt-PA)	pramipexole (Mirapex®)
bupropion (Zyban®, Wellbutrin SR®)	ritonavir (Norvir®)
celecoxib (Celebrex™)	rofecoxib (Vioxx™)
cisapride (Prepulsid®)	ropinirole (Requip™)
clopidogrel (Plavix™)	saquinavir (Invirase™)
delavirdine (Rescriptor™)	sildenafil (Viagra™)
Factor VII-recombinant, activated (NiaStase™)	terbinafine (Lamisil®)
indinavir (Crixivan®)	ticlopidine (Ticlid®)
mefloquine (Lariam®)	trastuzumab (Herceptin®)
melanoma theraccine (Melacine®)	trovofloxacin (Trovan™)
naratriptan (Amerge®)	zanamivir (Relenza®)
nefazodone (Serzone®)	zolmitriptan (Zomig®)

of Compliance (NOC), Notice of Compliance with Conditions (NOCC), and Notice of Deficiency (NOD). Develop a meaningful system of external communication to increase the transparency of the review process with all stakeholders.

12. Consider and explore of the advisability and feasibility of including other external stakeholder input on the merits of the submission.
13. Re-examine all aspects of the Terms of Reference of all Expert Advisory Committees and amend as necessary to ensure effectiveness, efficiency, transparency and accountability.

Best Practices Recommendations

14. Identify best practices in use and adopt them broadly across the organization. Illustrative examples of best practices include setting clear deadlines for the completion of reviews, ensuring the timely availability of managers or panels to assess reviews, the consistent use of clarifaxes, teams, and the timely resolution of product monograph issues.
15. Ensure procedures are in place within Therapeutic Products Programme to facilitate access for sponsors throughout the review process.
16. Encourage and enhance where appropriate the application of Therapeutic Products Programme's contracting out policy in the context of the Government of Canada conflict of interest guidelines.
17. Implement current guidelines to ensure that Chemistry and Manufacturing reviews are carried out concurrently with Safety and Efficacy reviews to improve the overall review times.

Post Approval Monitoring

18. Develop a Post-Approval Monitoring System (PAMS) which is consumer-centered and includes effective reporting mechanisms from consumers and health care professionals.
19. Ensure as a critical first step in the implementation of a Post-Approval Monitoring System (PAMS) that the data management system adopted is robust and will accommodate the increased numbers and timeliness needs of the reports.
20. Develop a PAMS which meets Canadian needs (e.g. Canadian database, develop Canadian strategies for data collection).
21. Adopt and implement the Therapeutic Products Programme's Post-Approval Assessment strategy by 2003.
22. Ensure the Federal/Provincial/Territorial Pharmaceutical Issues Committee is made aware of the PAMS activities and encourage joint activities, where appropriate.
23. Develop a system which is open and transparent and includes an advisory body that consists of a broad spectrum of stakeholders including consumer representation. The

advisory body will provide advice on the activities of the Therapeutic Products Programme's PAMS. The PAMS process itself will respect individual confidentiality.

24. Provide accounting for yearly Drug Information Number (DIN) renewal fees and ensure that an appropriate percentage of these fees is allocated to the PAMS according to original and ongoing agreements.
25. Enhance and track the Therapeutic Products Programme's PAMS activity in the curriculum of medical and other health care professional schools, and continuing education of health care practitioners.
26. Develop and implement a variety of effective strategies for soliciting adverse and other drug reaction information from consumers (local/regional/national).
27. Develop and implement a variety of effective strategies for soliciting adverse and other drug reaction information from health care professionals (local/regional/national).
28. Ensure an effective mechanism to broadly disseminate adverse drug reaction (ADR) information to all stakeholders.
29. Encourage international liaison on drug safety issues.

**Recommendations of the Consultative Workshop on the Therapeutic
Products Programme Drug Review Process
September 30 – October 1, 1999**

Purpose: To provide stakeholders with observations and recommendations on Canada's drug review process.

Background: Over time various patient and consumer advocacy groups in the HIV/AIDS community, have raised concerns about Canada's drug review process; specifically with regard to timeliness, transparency and a functional post-market surveillance system.

A Consultative Workshop meeting was held by Health Canada on August 12, 1998 where HIV/AIDS stakeholder groups met with representatives of the TPP to discuss the drug review process. From this meeting a Working Group was established to analyze concerns and to develop recommendations. The Working Group met on September 30, 1998. At this meeting the Working Group requested detailed information on both pre-market review and post-approval monitoring. A sub-working group was appointed from within the larger group to deal with post-market surveillance.

PricewaterhouseCoopers was commissioned by the TPP to undertake a detailed review of the pre-market process which included an assessment of 14 drug reviews, a questionnaire to the companies associated with these drugs, and staff interviews. Xerox Canada was contracted to facilitate a process to detail the steps involved in the pre-market review process. These maps are now available electronically on the Therapeutic Products Programme website (www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/quality). HDP Group Inc. had been contracted earlier by the TPP to undertake a functional review of post-approval monitoring and its report was also provided to the Working Group.

The Working Group subsequently met on January 21, May 19-20, and July 12, 1999 to review the results of these various studies. During the May and July meetings, the Working Group prepared a series of recommendations which were then reviewed and ratified during a Consultative Workshop on Drug Review in Canada, August 12, 1999 with the original invitees from the August 1998. Subsequently, the recommendations from this meeting were brought forward by members of the Working Group on HIV/AIDS to a Consultative Workshop held September 30 – October 1, 1999 with a broader spectrum of stakeholder groups. In both Consultative Workshops, the underlying message from attendees was the urgency of the situation and that Canadians are the beneficiaries of the drug review process; a process that must be accountable to the public.

The recommendations from this meeting were categorized into five areas: over-arching, timeline, transparency, best practice and post-approval monitoring. The major, over-arching recommendations are based on the conclusions of the PricewaterhouseCoopers report that the Therapeutic Products Programme had made all of the improvements in efficiency possible with the resources allocated to it. Significant improvement in submission review times or post-approval monitoring could only be made with a significant increased investment in resources.

The recommendations are as follows:

Over-Arching Recommendations

1. The Government of Canada should immediately allocate sufficient resources to enable the implementation and maintenance of the recommendations of the Working Group on HIV/AIDS.
2. Establish a Working Group, including representatives from the Working Group HIV/AIDS to act as the oversight group in the implementation of the recommendations.
3. Change Treasury Board guidelines and Health Canada practices to ensure carryover of fees across a fiscal boundary.
4. Establish mechanisms to ensure drug submission fees are allocated for activities related to review purposes.

Timelines Recommendations

5. Refine the Therapeutic Products Programme's criteria for designating priority reviews to ensure that priority review is granted for drugs which are intended for the treatment of a life-threatening condition, or for drugs which demonstrate the potential to address serious unmet medical needs. Under these criteria the Therapeutic Products Programme should also approve applications for a fast track review if the product has an effect on a clinical or a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit.
6. Ensure adequate resourcing of review divisions with individuals having the necessary qualifications and expertise.
7. Ensure resources from one division should not be depleted to augment resources in other review divisions.
8. Establish and implement mandatory time frames for review performance for a quality review with appropriate mechanisms for ensuring accountability. In recognition of the variation in the complexity of drug submissions, there is a need for different time frames depending upon the drug class. Time frames should be reduced over time as long as the quality of review is not compromised.
9. Change Therapeutic Products Programme policies and structures to allow for rolling submissions and reviews.
10. Pursue joint reviews with other jurisdictions.

Transparency Recommendations

11. Increase transparency of the review process to include access to non-proprietary information about the status of the review and the rationale for any final decision made by Therapeutic Products Programme including Notice of Non-compliance (NON), Notice

Appendix D

Recommendations of the Consultative Working Group on the Therapeutic Products Programme Drug Review Process

If you have observed any suspected ADRs with the drugs in the Communiqué or the DOCI list, please report them to the :

Adverse Drug Reaction Reporting Unit
Continuing Assessment Division
Bureau of Drug Surveillance
AL 0201C2, Ottawa, ON K1A 1B9
Fax: 613 957-0335;
or to a participating regional ADR centre.

The ADR form is available at:

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/forms/adverse_e.pdf

British Columbia BC Regional ADR Centre c/o BC Drug and Poison Information Centre 1081 Burrard St. Vancouver BC V6Z 1Y6 tel 604 806-8625 fax 604 806-8262 adr@dpic.bc.ca	Ontario Ontario Regional ADR Centre LonDIS Drug Information Centre London Health Sciences Centre 339 Windermere Rd. London ON N6A 5A5 tel 519 663-8801 fax 519 663-2968 adr@lhsc.on.ca	New Brunswick, Nova Scotia, Prince Edward Island and Newfoundland Atlantic Regional ADR Centre Queen Elizabeth II Health Sciences Centre Drug Information Centre Rm. 2421, 1796 Summer St. Halifax NS B3H 3A7 tel 902 473-7171- fax 902 473-8612 rxkls1@qe2-hsc.ns.ca
Saskatchewan Sask ADR Regional Centre Dial Access Drug Information Service College of Pharmacy and Nutrition University of Saskatchewan 110 Science Place Saskatoon SK S7N 5C9 tel 306 966-6340 or 800 667-3425 fax 306 966-6377 vogt@duke.usask.ca	Québec Québec Regional ADR Centre Drug Information Centre Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal 5400, boul. Gouin ouest Montréal QC H4J 1C5 tel 514 338-2961 or 888 265-7692 fax 514 338-3670 cip.hscm@sympatico.ca	Other provinces and territories National ADR Unit Continuing Assessment Division Bureau of Drug Surveillance Finance Building, Tunney's Pasture AL 0201C2 Ottawa ON K1A 1B9 tel 613 957-0337 fax 613 957-0335 cadmp@hc-sc.gc.ca

The Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter is prepared and funded by the Therapeutic Products Programme, Health Canada, and is published quarterly in *CMAJ*. It is also online, at :
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/publicat.html

Canada 

Please Note: A voluntary reporting system thrives on intuition, lateral thinking and open mindedness. Most adverse drug reactions (ADRs) can only be considered to be suspicions, for which a proven causal association has not been established. Because ADRs are under reported and because a definite causal association cannot be determined, spontaneous ADR reports cannot be used to estimate the incidence of adverse reactions. ADRs are nevertheless valuable as a source of potential new and undocumented signals. Health Canada does not assume liability for the accuracy or authenticity of the ADR information contained in the newsletter articles. Furthermore, the Therapeutic Products Programme monitors and assesses suspected ADRs as a means of continuously evaluating drug safety profiles. Regulatory decisions are not made within the context of this newsletter.

Newsletter Editors: Ann Sztuke-Fournier, BPharm, and Marielle McMoran, BSc (Pharm), Bureau of Drug Surveillance.

We thank the Expert Advisory Committee on Pharmacovigilance, the ADR Regional Centres and the Therapeutic Products Programme for their contributions to these articles.

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, 2000. This publication may be reproduced without permission provided the source is fully acknowledged.

Vers une meilleure santé :

La nécessité d'un meilleur système de surveillance post-approbation des médicaments anti-VIH-sida au Canada

Un document de travail

**préparé par
le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements**

décembre 2000

Remerciements

L'auteur tient à remercier les individus suivants des renseignements fournis lors de la phase de recherche de ce projet :

Suzanne Cadden, Glaxo-Wellcome Inc.

Robert Peterson, Suzanne Reid, Heather Sutcliffe, Santé Canada

L'auteur remercie également **Louise Binder, Tom McAulay et Greg Robinson** du Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements de lui avoir fourni de l'information et du soutien et d'avoir commenté les versions préliminaires du présent document.

Auteur : David Garmaise

Table des matières

Sommaire 4

Section I – Introduction 9

Section II – Définitions 11

Section III – Description du système actuel 14

Section IV – Rapports précédents sur la surveillance post-approbation 18

Section V – Déficiences du système actuel 23

Section VI – Conclusions et recommandations 28

Notes 31

Annexes

A. Tableau – Organisation structurelle

B. Formulaire : Notification concernant un effet indésirable présumé dû à des médicaments, cosmétiques et produits biologiques (Vaccins exclus)

C. Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments (à titre d'exemple)

D. Recommandations du Groupe de travail consultatif sur le processus d'examen des médicaments du Programme des produits thérapeutiques

Sommaire

Le système de surveillance post-approbation des médicaments homologués au Canada est inadéquat et inefficace, et le processus de notification des effets indésirables des médicaments est faible. Ce problème est d'autant plus grave dans le cas du VIH-sida que les médicaments utilisés pour le combattre provoquent souvent davantage d'effets secondaires que d'autres médicaments. Ceci risque d'avoir des conséquences néfastes à long terme pour la santé de certaines personnes vivant avec le VIH/sida.

Problèmes

Les déficiences du système actuel sont nombreuses. En voici un survol :

Problèmes de notification

1. Les sociétés pharmaceutiques ne sont pas tenues de déclarer ou de documenter les effets indésirables des médicaments.
2. Les professionnels de la santé et les consommateurs ne sont pas tenus de déclarer les effets indésirables graves et moins graves des médicaments, et ne sont pas encouragés à le faire.
3. Il n'existe aucun processus formel par lequel les consommateurs peuvent déclarer les effets indésirables graves et moins graves des médicaments.
4. Les personnes vivant avec le VIH-sida ne signalent pas tous les effets indésirables de leurs médicaments à leurs professionnels de la santé.
5. Il arrive que les effets indésirables que les personnes vivant avec le VIH-sida signalent à leurs professionnels de la santé ne soient pas documentés auprès du système de surveillance national, que ce soit directement ou par l'entremise des sociétés pharmaceutiques.
6. Il arrive souvent que les professionnels de la santé ne puissent préciser quel médicament est responsable de l'effet indésirable observé.

Problèmes systémiques

1. Le système de surveillance post-approbation manque d'objectifs et de buts clairs, de même qu'un plan d'action.
2. Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) n'est pas bien connu des professionnels de la santé oeuvrant au Canada.

3. La terminologie utilisée dans le domaine de la surveillance des effets indésirables des médicaments manque d'uniformité.
4. Les rôles des gouvernements fédéral et provinciaux en ce qui concerne la surveillance des effets indésirables des médicaments commercialisés sont flous.
5. La surveillance post-approbation n'est pas une priorité pour le Programme des produits thérapeutiques (PPT) ou la Direction générale de la protection de la santé (DGPS), et les ressources qui y sont consacrées sont inadéquates.
6. Il n'est pas clair qu'une portion des frais de DIN (identification numérique du médicament) soit consacrée à la surveillance post-approbation.
7. Il existe un manque de coordination des ressources à l'intérieur du PPT.
8. Le partage des renseignements est inadéquat.
9. La base de données utilisée pour documenter les effets indésirables des médicaments est déficiente.

Déficiences du programme

1. Les essais cliniques menés avant la commercialisation d'un médicament ne permettent pas d'identifier tous les effets indésirables.
2. Peu d'essais cliniques de phase IV sont menés.
3. Le PCSEIM ne dispose d'aucun système pour avertir les consommateurs des médicaments VIH-sida et les organismes qui les représentent des effets indésirables qui lui sont signalés.
4. On dispose de peu de données en provenance d'autres pays.

Recommandations

Dans le but de rendre le système actuel plus efficace et mieux adapté aux besoins, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements propose les principes directeurs et les recommandations suivants :

Principes directeurs

1. Le système devrait être axé sur les consommateurs.
2. Le système devrait être facilement accessible.

3. Le système devrait être adapté au contexte canadien – c'est-à-dire qu'il devrait être fondé sur une base de données canadienne et des stratégies canadiennes de collecte de données.
4. Le système devrait être ouvert et transparent.
5. Le système devrait respecter la confidentialité des particuliers.

Recommandations générales

1. Le PPT devrait élaborer une stratégie exhaustive en ce qui concerne la surveillance post-approbation des médicaments VIH-sida. La stratégie devrait comprendre (a) des mesures visant à promouvoir et à faciliter la notification des effets indésirables par les fabricants, les professionnels de la santé et les consommateurs; (b) une analyse améliorée des données pour en relever des tendances et des problèmes; (c) la commande de recherches sur l'origine des effets indésirables; (d) une dissémination améliorée des données, de l'analyse des données et des résultats de recherche; et (e) l'établissement des essais de phase IV comme condition préalable à l'approbation des médicaments. Cette stratégie pourrait servir de modèle au système de surveillance post-approbation de tous les médicaments commercialisés au Canada.
2. Le PPT devrait établir des objectifs clairs pour son système de surveillance post-approbation.
3. Le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux/territoriaux devraient s'entendre sur les rôles respectifs qu'ils doivent jouer au sein d'un système national de surveillance post-approbation.
4. Le PPT devrait établir un comité aviseur à partir d'un large éventail de groupes intéressés, y compris la communauté de lutte contre le sida. Le comité aurait pour rôle de conseiller le PPT en ce qui a trait au système de surveillance post-approbation.
5. Le PPT devrait tenir le Comité des questions pharmaceutiques (comité fédéral/provincial/territorial) au courant de tout développement en ce qui concerne le système de surveillance post-approbation et encourager la collaboration là où il y a lieu.
6. Le PPT devrait rendre compte des frais de renouvellement de DIN (identification numérique de la drogue) qu'il reçoit annuellement et s'assurer qu'une portion convenable de ces frais est allouée au système de surveillance post-approbation (conformément aux ententes en vigueur).
7. Des renseignements sur le système de surveillance post-approbation devraient être inclus dans les programmes des facultés de médecine et de formation continue (à l'intention des médecins et autres professionnels de la santé).
8. Le PPT devrait analyser toutes les déclarations d'effets indésirables en temps opportun et préparer des rapports concis en fonction de cette analyse.

9. Le PPT devrait développer et mettre en oeuvre des mécanismes visant la dissémination rapide et efficace des rapports sur les effets indésirables à toutes les parties intéressées. Les rapports devraient être fournis à un moins un bulletin communautaire ainsi qu'à des revues scientifiques renommées.
10. Le PPT devrait promouvoir la mise au point d'un système international de collecte, d'analyse et de dissémination des données sur les effets indésirables graves et moins graves des médicaments.
11. Le PPT devrait normaliser la terminologie utilisée dans le domaine de la surveillance des effets indésirables.
12. Le PPT devrait s'assurer que ses activités de surveillance post-approbation sont centralisées et bien coordonnées au sein de une ou de deux divisions du Bureau d'évaluation des médicaments homologués.
13. Le PPT devrait s'assurer que tous les renseignements pertinents sont partagés par les agents responsables de l'homologation des médicaments et ceux impliqués dans la surveillance post-approbation.

Recommandations spécifiques en ce qui concerne la collecte des données

1. Les règlements actuels devraient être modifiés de façon à obliger les fabricants des médicaments à signaler tous les effets indésirables de leurs produits et non seulement les effets indésirables graves.
2. Le système de surveillance post-approbation devrait comporter des mécanismes efficaces par lesquels consommateurs, professionnels de la santé et autres parties intéressées peuvent documenter les effets indésirables des médicaments.
3. Le PPT devrait élaborer des stratégies nationales, provinciales et locales pour encourager la notification des effets indésirables par les professionnels de la santé.
4. Le PPT devrait élaborer des stratégies nationales, provinciales et locales pour encourager la notification des effets indésirables par les consommateurs et les organismes qui les représentent.
5. Le PPT devrait s'assurer que ses stratégies visant la notification des effets indésirables abordent des questions spécifiques aux femmes (p. ex., menstruation, ménopause, hormones, grossesse) et à d'autres populations.
6. Un programme éducatif exhaustif devrait être développé à l'intention des personnes responsables de documenter les effets indésirables.
7. Le PPT devrait actualiser ses bases de données afin de pouvoir traiter un nombre croissant de rapports et de faciliter l'analyse des données.

8. Le PPT devrait s'assurer que les rapports sur les effets indésirables continuent d'être intégrés dans ses bases de données en temps opportun.
9. Le PPT devrait lancer davantage de projets pilotes pour évaluer diverses méthodes de collecte de données sur les effets indésirables.
10. Le PPT devrait s'efforcer de recueillir, de façon régulière, de l'information sur les effets indésirables observés dans d'autres pays.

Section I

Introduction

Jusqu'à la moitié des médicaments dont la commercialisation est approuvée au Canada provoquent de graves effets secondaires qui n'ont pas été détectés avant leur homologation. Souvent, des interactions médicamenteuses et des effets bienfaisants passent inaperçus également. Le système de surveillance post-approbation actuellement en vigueur au Canada – c'est-à-dire le système qui permet de documenter les effets des médicaments après leur mise sur le marché – est inefficace et inadéquate, et les processus de notification des effets indésirables des médicaments sont faibles. De plus, les essais cliniques de phase IV – ceux qui se déroulent après la commercialisation du produit – sont rarement menés.

Il est probable que les médicaments utilisés pour combattre le VIH-sida provoquent davantage d'effets secondaires que d'autres médicaments. Étant donné l'urgence du besoin, les médicaments VIH-sida sont souvent approuvés à la suite d'essais cliniques relativement courts qui sont fondés sur l'observation des marqueurs biologiques. Par conséquent, les effets secondaires à long terme de ces traitements, et les interactions pouvant survenir entre ces derniers et d'autres médicaments, ne sont pas habituellement identifiés lors des essais. Ceci risque d'avoir des conséquences néfastes à long terme pour la santé des personnes vivant avec le VIH-sida.

Les objectifs de la surveillance post-approbation comprennent les suivants :

- recueillir, dans le plus bref délai possible, de nouvelles informations sur l'innocuité et l'efficacité;
- réviser et ajouter de nouvelles informations sur des effets ou des interactions présumés;
- comparer les avantages d'un médicament à ceux d'autres médicaments et d'autres formes de traitement;
- diffuser les informations de sorte à améliorer la pratique clinique;
- identifier les effets bienfaisants des médicaments.

Le système de surveillance post-approbation en vigueur au Canada ne répond pas à ces objectifs de façon adéquate.

Le présent document de travail a pour objectif d'expliquer les préoccupations des personnes vivant avec le VIH-sida, et de ceux et celles qui défendent leurs intérêts, en ce qui concerne le système actuel de surveillance post-approbation. Il vise aussi à proposer des moyens d'améliorer ce système.

La deuxième section du document définit plusieurs termes couramment utilisés dans n'importe quelle discussion sur ce sujet. La troisième section décrit le système actuel de surveillance post-approbation au Canada. La quatrième section résume les conclusions de plusieurs rapports importants rédigés au cours des dix dernières années. La cinquième section décrit les problèmes du système actuel, et la sixième section renferme quelques conclusions et recommandations.

Limitations

Le présent ouvrage est un document de travail. En tant que tel, il vise à susciter une discussion sur la problématique de la surveillance post-approbation des médicaments VIH-sida. Un travail plus poussé sera nécessaire afin d'explorer cette question en détail et de trouver des solutions définitives aux problèmes du système actuel.

Quelques mots sur la terminologie

Les termes *surveillance post-commercialisation*, *surveillance post-approbation* et *pharmacovigilance* sont souvent utilisés de façon interchangeable (voir les définitions dans la deuxième section). Les deux premiers termes cités sont les plus courants. Nous avons choisi d'employer le terme *surveillance post-approbation* car nous le croyons plus exact. À notre avis, le terme *surveillance post-commercialisation* risque d'être interprété comme signifiant une surveillance qui a lieu après qu'un médicament eut été retiré du marché, ce qui constituerait une fausse interprétation.

Section II

Définitions

Afin de comprendre les questions abordées lors de toute discussion de la surveillance post-approbation, il est utile de définir les divers termes utilisés. Certaines des définitions présentées ci-dessous sont fondées sur la documentation fournie par Santé Canada ainsi que quelques autres textes sur le sujet. Les définitions sont réparties en trois catégories :

- interactions médicamenteuses et effets indésirables;
- surveillance et notification
- autre

Interactions médicamenteuses et effets indésirables

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

Ce terme décrit une situation dans laquelle la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique (voir les définitions ci-dessous) d'un médicament est altérée par la présence d'un autre médicament.

EFFET INDÉSIRABLE

EFFET SECONDAIRE

Une réaction nocive ou non voulue qui survient sous l'effet d'une dose couramment utilisée ou testée lors du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie, ainsi que toute modification d'une fonction organique.¹

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE

Une réaction nocive ou non voulue à un médicament qui nécessite l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation du patient; qui provoque des malformations congénitales; qui donne lieu à une incapacité chronique ou importante; qui menace le pronostic vital ou entraîne la mort.²

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU GRAVE

Un effet indésirable grave ou moins grave dont aucune mention de la nature, de la fréquence ou de la sévérité n'apparaît sur l'étiquette du médicament.³

SIGNAL

Un événement ou une série d'événements qui permet de déceler un nouvel effet indésirable d'un médicament.

Surveillance et notification

SURVEILLANCE

La collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques de données sur la santé nécessaires à la planification, à la mise en oeuvre et à l'évaluation des pratiques en matière de

santé publique, et la dissémination de ces données en temps opportun à ceux et celles qui en ont besoin.

SURVEILLANCE ACTIVE

Un système de surveillance ou d'examen dans lequel les agents responsables cherchent à relever les événements survenant chez la population.

SURVEILLANCE PASSIVE

Un système de surveillance ou d'examen dans lequel les agents responsables ne cherchent pas à relever les événements survenant chez la population, mais se fient plutôt à la notification spontanée ou volontaire.

SURVEILLANCE POST-APPROBATION

SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION

PHARMACOVIGILANCE

La surveillance continue des effets d'un médicament après sa mise sur le marché. Ce genre de surveillance est conçu pour recueillir de l'information sur l'usage réel d'un médicament pour une indication donnée et sur la survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses.⁴

L'usage de ces termes est parfois limité aux effets indésirables des médicaments.⁵

ESSAI CLINIQUE DE PHASE IV

Un essai conçu dans le but d'estimer la fréquence des effets indésirables peu courants, de la toxicité et des interactions (également appelé essai d'innocuité élargi).⁶ On attribue parfois un sens plus large au terme pour désigner des essais contrôlés prospectifs conçus pour surveiller l'efficacité et l'innocuité comparatives d'un traitement.⁷

ÉVALUATION CONTINUE

Une évaluation qui se déroule pendant toute la vie clinique d'un médicament; elle débute lors des essais cliniques et ne se termine qu'au moment où le médicament est retiré du marché.

NOTIFICATION SPONTANÉE

NOTIFICATION VOLONTAIRE

La documentation spontanée ou volontaire des effets indésirables des médicaments ou d'autres produits thérapeutiques auprès d'une agence centralisée, notamment par les professionnels de la santé.⁹

Autre

ESSAI DE CONFIRMATION

Un essai clinique suffisamment contrôlé dont l'hypothèse est affirmée d'avance et évaluée. Règle générale, ce genre d'essai est nécessaire pour fournir des preuves concrètes de l'efficacité ou de l'innocuité.¹⁰

EFFICIENCE DU MÉDICAMENT

Il s'agit du terme utilisé pour décrire comment un médicament agit dans le contexte du vrai monde. Le terme efficacité tient compte de plusieurs facteurs dont l'efficacité du produit,

l'observance thérapeutique, l'observance des normes ou des lignes directrices thérapeutiques par les praticiens et la prise en charge des coûts (accessibilité) pour les personnes qui ont besoin du traitement.

EFFICACITÉ DU MÉDICAMENT

La faculté d'un produit thérapeutique de procurer les bienfaits voulus chez les personnes atteintes d'une affection médicale d'une population donnée, dans des conditions idéales.¹¹

CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR L'HARMONISATION

Une initiative qui réunit les autorités réglementaires d'Europe, du Japon et des États-Unis, ainsi que des experts de l'industrie pharmaceutique de ces trois régions, pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'inscription des produits thérapeutiques. L'objectif est de formuler des recommandations visant une meilleure harmonisation de l'interprétation et de l'application des lignes directrices techniques et des conditions liées à l'inscription des produits thérapeutiques. Le Canada assiste à la conférence à titre d'observateur.

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)

Un rapport qui rend compte de l'expérience internationale en ce qui concerne l'innocuité d'une substance active à un moment donné suivant son approbation. Le format et le contenu de ce rapport ont reçu l'aval des participants à la Conférence internationale sur l'harmonisation.

PHARMACOCINÉTIQUE

La branche de la pharmacologie qui étudie l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments par l'organisme.¹²

PHARMACODYNAMIQUE

La branche de la pharmacologie qui étudie l'effet et les réactions d'un médicament à l'intérieur de l'organisme.¹³

PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

L'étude de la distribution et des déterminants des événements découlant de l'usage des médicaments chez une population donnée, ainsi que l'application de cette étude à l'utilisation efficace des médicaments.¹⁴

PHARMACOLOGIE

L'étude scientifique de la composition, de l'utilisation et de l'effet des médicaments et des produits médicaux.¹⁵

Section III

Description du système actuel

Au Canada, le processus d'homologation des nouveaux médicaments et la surveillance post-approbation des médicaments homologués, y compris la surveillance des effets indésirables de ces derniers, sont régis par Santé Canada en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et des règlements connexes. Avant d'approuver la commercialisation d'un nouveau médicament, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) de Santé Canada passe en revue la documentation que lui remet le fabricant au sujet de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit. Le processus d'examen des médicaments repose sur une évaluation comparative complexe des preuves d'efficacité et des risques apparents du traitement. Une fois sur le marché, le PPT continue de surveiller l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament par l'entremise du Bureau d'évaluation des médicaments homologués (BEMH). Les données sur les effets indésirables des médicaments sont recueillies par Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM), sous l'égide de la Division de l'évaluation des effets indésirables et des erreurs de médication. Le BEMH est en train d'établir une Division de surveillance active, de recherche et d'examen de l'utilisation des médicaments. (Voir l'Annexe A pour en apprendre plus sur l'organisation du PPT et du BEMH).

La *Loi sur les aliments et drogues* oblige les fabricants de produits pharmaceutiques à communiquer au directeur du PPT toute information sur les effets indésirables graves des médicaments. Selon les dispositions de la loi, toute documentation relative à un effet indésirable grave survenant au Canada ou d'un effet indésirable grave inattendu survenant à l'extérieur du Canada doit être remise au PPT dans les 15 jours suivant la notification initiale.

Bien que les fabricants des médicaments soient obligés de documenter les effets indésirables de leurs produits auprès du PPT, la *Loi sur les aliments et drogues* ne comporte aucun règlement qui oblige les professionnels de la santé (ou quiconque d'autre) à faire de même. Il arrive donc que certains effets secondaires graves ne soient pas documentés.

La loi exige également des fabricants qu'ils effectuent annuellement (ou chaque fois que le PPT le demande) une analyse critique et concise des effets indésirables graves et moins graves qui leur sont signalés et qu'ils résumant dans un seul document tous les rapports reçus sur une période de 12 mois. Le PPT peut exiger des exemplaires de ce rapport sommaire ou de chaque rapport individuel s'il le veut.¹⁶ Pourtant, ce genre de description est rarement demandé par le PPT.

Système volontaire

Le système de notification des effets indésirables des médicaments repose principalement sur la volonté des médecins, des pharmaciens et des autres professionnels de la santé de signaler ces effets aux fabricants des produits ou au PCSEIM. Les consommateurs peuvent communiquer directement avec le PCSEIM, mais ils le font rarement. La plupart des sociétés pharmaceutiques disposent d'une unité post-approbation; cependant, on ignore si le mandat de cette dernière consiste à compiler les informations recueillies dans le cadre du système de notification volontaire conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Des instructions destinées aux professionnels de la santé sont fournies par Santé Canada sous forme d'un formulaire intitulé Notification concernant un effet indésirable présumé dû à des médicaments, cosmétiques et produits biologiques (Vaccins exclus) (voir l'Annexe B). Selon ce dernier, les effets indésirables suivants devraient être déclarés :

- **tout effet indésirable possible inattendu** – c'est-à-dire qui n'est pas indiqué sur l'étiquette du produit;
- **tout effet indésirable possible grave** – c'est-à-dire qui provoque la mort ou des réactions qui contribuent à une incapacité ou à une maladie importante, qui nécessite l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation du patient ou qui nécessite une intervention médicale importante;
- **tout effet indésirable possible observé avec un médicament récemment commercialisé** (qui se trouve sur le marché depuis moins de 5 ans), peu importe la nature ou la gravité de la réaction.¹⁷

(Le texte souligné en caractères gras apparaît ainsi dans les renseignements relatifs au formulaire.)

Le formulaire affirme également que la causalité (la preuve que le médicament a causé tel ou tel effet indésirable) n'est pas requise pour qu'un effet indésirable soit documenté. Il indique plutôt que les professionnels de la santé devraient remettre un rapport s'ils soupçonnent le médicament d'être à l'origine de l'effet indésirable, notamment dans le cas d'une réaction peu typique de la maladie en question.¹⁸

Les professionnels de la santé peuvent documenter les effets indésirables des médicaments auprès du bureau national du PCSEIM ou d'un de ses bureaux régionaux (région de l'Atlantique, Québec, Ontario, Saskatchewan, Colombie-Britannique et Autres provinces et territoires) ou auprès du fabricant.

Rôle du PCSEIM

Le rôle du PCSEIM consiste à recueillir de l'information sur les effets indésirables des médicaments afin de s'assurer que (a) les bienfaits du traitement l'emportent toujours sur les risques, (b) la documentation et l'étiquetage du produit sont mis à jour régulièrement et (c) la population canadienne et les professionnels de la santé sont avertis des effets indésirables des médicaments de façon continue.^{19,20}

Le PCSEIM surveille les effets indésirables de tous les produits thérapeutiques homologués, y compris les médicaments offerts en vente libre, les produits d'herboristerie et les produits homéopathiques. Les renseignements sur les effets indésirables sont sauvegardés dans la Base de données canadienne sur les effets indésirables des médicaments. Les informations recueillies par le PCSEIM sont résumées sous forme de rapports trimestriels qui sont disséminés aux professionnels de la santé, aux organisations de santé et à d'autres parties intéressées par le biais du Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments. (Un exemplaire de ce dernier se

trouve dans l'annexe C). Des rapports sont également publiés régulièrement dans le Journal de l'Association médicale canadienne et dans le site Internet du PPT à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs/>.

En 1999, le bureau national du PCSEIM a reçu 5 688 déclarations d'effets indésirables en provenance de sources canadiennes (2 999 déclarations d'effets indésirables graves et 2 689 déclarations d'effets indésirables). Des 5 688 déclarations reçues, 48 % ont été effectuées par des fabricants, 44 % par les bureaux de notification régionaux et 9 % par d'autres sources. Les déclarations ont été effectuées par plusieurs groupes dans les proportions suivantes :

- pharmaciens [37 %]
- médecins [25 %]
- autres professionnels de la santé (infirmières, dentistes, coroners) [26 %]
- consommateurs [9%]
- autre [2 %]

Au début de 1998, le PCSEIM accusait un retard dans le traitement des déclarations d'effets indésirables graves – c'est-à-dire que des renseignements pertinents n'avaient pas été intégrés dans la Base de données canadienne sur les effets indésirables des médicaments. Selon le PPT, toutes les déclarations d'effets indésirables graves sont traitées en temps opportun à l'heure actuelle et que toutes les déclarations effectuées depuis le 1^{er} janvier 1998 figurent désormais dans la base de données. De plus, selon le PPT, toutes les déclarations reçues entre 1965 et le 1^{er} janvier 1998 ont été intégrées dans la Base de données canadienne sur les effets indésirables des médicaments ou une autre base de données de surveillance.²²

Comités consultatifs et groupes de travail

Plusieurs comités consultatifs et groupes de travail influent sur les activités de surveillance post-approbation du PPT.

Comité consultatif sur la gestion

Ce comité a pour mandat de conseiller le directeur du PPT en matière de gestion et d'élaboration de politiques, notamment en ce qui concerne la stratégie de pharmacovigilance du programme. Les consommateurs y sont représentés, mais l'individu en question n'est pas un consommateur de médicaments anti-VIH.

Comité consultatif d'experts (CCE) sur la pharmacovigilance

Ce comité fournit au PPT « des conseils continus et rapides sur des questions qui ont trait à l'innocuité des produits pharmaceutiques après l'approbation, à leur qualité et à leur efficacité ». ²³ Plus spécifiquement, il « [définit] des préoccupations et des enjeux particuliers, [donne] des conseils sur les questions scientifiques et en matière de politiques, [évalue] des rapports sur les effets indésirables des médicaments (EIM) et des plaintes sur les produits pharmaceutiques, de même que des questions sur l'innocuité des médicaments liées à la mauvaise utilisation, à l'abus ou à l'utilisation non conforme. » ²⁴ En 1997, le CCE sur la pharmacovigilance a remplacé l'ancien Comité consultatif canadien sur les effets indésirables des médicaments dont le mandat était limité à la surveillance des effets indésirables des médicaments

homologués. Le CCE sur la pharmacovigilance se compose de huit membres représentant les domaines suivants : médecine de famille, pharmacie, pharmacologie, médecine clinique, pharmacoépidémiologie, gériatrie, pédiatrie et contrôle des poisons.

Groupe de travail sur le VIH/sida

Ce groupe a été fondé en 1998 par le PPT pour évaluer des systèmes de surveillance pré-approbation et post-approbation des médicaments anti-VIH. Ce groupe a établi un sous-groupe de travail sur la surveillance post-commercialisation qui s'est réuni une fois par le biais d'une téléconférence (novembre 1998) et une fois en personne (janvier 1999). Le sous-groupe avait pour mandat de (a) définir les questions liées à la notification des effets indésirables (faiblesses et barrières, expérience des autres juridictions et solutions proposées); (b) examiner les questions liées à la cueillette et à la dissémination de l'information sur les effets indésirables (pratiques actuelles et améliorations proposées); (c) examiner les questions actuelles et futures en ce qui concerne les ressources (étude comparative des programmes des autres pays de l'OCDE [Organisation de commerce et développement économiques]; un projet d'étude pilote sur le VIH-sida et toute autre initiative proposée); et (d) recommander des orientations futures. À la suite de la réunion tenue en janvier 1999, le sous-groupe a été dissous et ses responsabilités ont été assumées par le groupe de travail intégral. En octobre 1999, le groupe de travail a formulé une série de recommandations sur le processus d'examen des médicaments du PPT dont plusieurs portaient sur la surveillance post-approbation (voir l'Annexe D). Le groupe de travail a été dissous en 1999.

Comité consultatif sur le processus d'homologation des médicaments

Ce groupe a été fondé à partir de plusieurs groupes d'intéressés afin de surveiller la mise en oeuvre des recommandations du Groupe de travail sur le VIH-sida.

Comité de consultation publique

En voie de création, ce comité aura pour objectif d'assurer la transparence et l'imputabilité du Programme des produits thérapeutiques. Un groupe de travail est en train de rédiger les attributions du comité.

Projet pilote

En 1998, le PPT a lancé le Projet pilote de surveillance améliorée après la mise en marché de traitements anti-VIH/sida pour mettre au point et éprouver des méthodes et des formats alternatifs pour la notification des effets indésirables des médicaments VIH-sida. Le projet pilote consiste en trois phases : Phase I – preuve du concept (en collaboration avec un site choisi); Phase II – validation (en collaboration avec un groupe de sites spécialement choisis); et Phase III – intégration (en collaboration avec des services communautaires liés au VIH-sida). Lors de la première phase du projet, le PPT a travaillé de concert avec la Division des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa pour mettre au point et évaluer deux méthodes de notification alternatives, à savoir (a) l'autodéclaration des effets indésirables par les patients et (b) la cueillette de données sur les effets indésirables à partir des dossiers médicaux des patients. Cette phase s'est récemment terminée, et la révision du rapport d'évaluation tire à sa fin.²⁵

Section IV

Rapports précédents sur la surveillance post-approbation

Plusieurs rapports préparés ou commandés par Santé Canada ont examiné les objectifs de la surveillance post-approbation et la façon dont le Programme des produits thérapeutiques (PPT) surveille l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments après leur homologation. Nous résumons les points saillants de plusieurs rapports essentiels dans la section suivante.

HLYNKA J.N. ÉTABLISSEMENT D'UN PROGRAMME NATIONAL DE SURVEILLANCE PHARMACEUTIQUE APRÈS COMMERCIALISATION. JUIN 1991.²⁶

Rapport préparé pour le Bureau de la surveillance des médicaments, Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être Canada. Également appelé le rapport Hlynka.

Le rapport Hlynka a été commandé en vertu d'un engagement pris par l'ancienne Direction des médicaments (désormais une partie du PPT) d'élaborer un Programme de surveillance post-approbation des médicaments (PSPM). Le rapport constitue un modèle pour le développement d'un PSPM. Il comporte (a) plusieurs objectifs; (b) une description des composants nécessaires au succès du PSPM; (c) une description de la structure du programme (d) une liste des acteurs qui devraient participer au développement du programme et (e) les priorités du programme en matière de développement.

Le rapport Hlynka décrit l'envergure visée de la surveillance post-approbation comme étant plus grande que la simple surveillance des effets indésirables des médicaments homologués. Selon le rapport, ce genre de surveillance devrait également porter sur l'utilisation et les effets de tous les produits pharmaceutiques. Hlynka recommande que la surveillance post-approbation comporte trois éléments : la surveillance des effets indésirables, l'examen de l'utilisation des médicaments et l'évaluation post-approbation des médicaments. Il propose la création d'un Bureau de surveillance des médicaments comportant une Division de surveillance post-approbation. Cette dernière serait divisée en trois sections dont chacune correspondrait à un des éléments du programme : une Division d'examen de l'utilisation des médicaments, une Division de notification des effets indésirables des médicaments et une Division d'évaluation post-approbation des médicaments. Le rôle du Comité consultatif canadien sur les effets indésirables des médicaments (CCCEIM), qui existait alors à titre d'organisme avisé au sein du PPT, se limiterait à une participation à l'évaluation post-surveillance des médicaments, à l'évaluation de la notification des effets indésirables et des essais cliniques de phase IV. Bien que le rapport reconnaisse l'importance de la post-surveillance pour les patients et les consommateurs, il ne propose aucune représentation directe de ces groupes au CCCEIM, l'auteur ayant présumé que les intérêts de ces derniers seraient protégés par d'autres participants au développement du PSPM.

Le rapport Hlynka fournit de l'information utile sur la portée et le rôle de chacune des éléments proposés du programme. Le rapport définit l'examen de l'utilisation des médicaments comme

étant « la mesure rétrospective des tendances de l'utilisation des médicaments ». ²⁷ Selon Hlynka, la responsabilité de ce genre d'examen reviendrait au gouvernement fédéral. L'auteur fait une distinction entre l'examen de l'utilisation des médicaments et l'évaluation de la consommation des médicaments, lequel il décrit comme étant « l'évaluation des tendances de la consommation des médicaments comparativement à des normes prédéterminées... » dont le but est de déceler toute surutilisation, sous-utilisation ou utilisation contre-indiquée des médicaments. Il envisage cette dernière comme une responsabilité provinciale. ²⁸

Voici une liste des éléments de l'évaluation post-approbation d'après Hlynka :

- évaluation des signaux générés dans le cadre d'un système de notification des effets indésirables des médicaments;
- élaboration de protocoles prospectifs contrôlés pour surveiller et évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits thérapeutiques conformément aux règlements sur les médicaments, que ce soit en réponse à des études post-commercialisation ou à la déclaration d'un effet indésirable;
- centres de recherche (publics et privés) pour soutenir le travail décrit ci-dessus.

Hlynka reconnaît l'ampleur de la surveillance nécessaire pour élargir les connaissances acquises lors des essais pré-commercialisation pour faire en sorte qu'elles incorporent le suivi d'un plus grand nombre de patients sur une base continue, à long terme, et dans le contexte du vrai monde qui n'existe pas dans les essais cliniques (pour refléter la participation de diverses populations, des niveaux variés d'observance thérapeutique et des pratiques différentes en ce qui concerne la prescription des médicaments).

Le rapport préconise l'établissement, partout au Canada, de centres régionaux pour améliorer la notification spontanée des effets indésirables, le suivi donné aux déclarations d'effets indésirables et l'éducation des prestataires de soins de santé. Le système de notification proposé par Hlynka comportait la notification spontanée (essentiellement le même système de notification passive en place aujourd'hui) et un programme de surveillance contrôlée* des effets indésirables. Malheureusement, l'auteur n'aborde ce sujet que superficiellement, se contentant d'affirmer que « le potentiel des études de surveillance contrôlée n'est pas connu en ce moment ». ²⁹

* La surveillance contrôlée repose sur un registre de tous les patients qui font exécuter une ordonnance. On communique régulièrement avec ces derniers pour s'enquérir des effets indésirables qu'ils risquent d'avoir éprouvés. On a également recours à la surveillance contrôlée dans le cadre d'essais de phase IV.

GAGNON ET AL, UN TRAVAIL DE CONCERTATION - L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS. JUILLET 1992³⁰

Un rapport préparé pour la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être Canada. Également appelé le rapport Gagnon.

Le rapport Gagnon reconnaît que les données disponibles sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments avant leur commercialisation sont souvent limitées. Les auteurs décrivent l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments comme une cueillette continue de connaissances qui débute lors du développement pré-commercialisation et se prolonge tant que le

produit se trouve sur le marché. Gagnon a compris que le rendement d'un médicament commercial devait être évalué en fonction de plusieurs facteurs qui dépassent la déclaration volontaire des effets indésirables soupçonnés. Il a également reconnu la nécessité d'une réponse rapide et appropriée à toute déclaration de ce genre.

À l'instar du rapport Hlynka, le rapport Gagnon recommande que les diverses activités liées à la documentation des effets indésirables de la Direction générale de la protection de la santé soient unifiées. Il propose la création d'une nouvelle unité nationale (Unité de pharmacovigilance) qui aurait pour responsabilité « la notification des effets indésirables, la liaison et le soutien des centres régionaux, les initiatives en matière d'examen de l'utilisation des médicaments, les programmes internationaux tel l'Adverse Reaction Monitoring Scheme de l'Organisation mondiale de la santé et le soutien du CCCEIM ». ³¹

Gagnon recommande que la surveillance post-approbation tienne compte de la qualité du médicament ainsi que de ses effets indésirables et de son efficacité. Il décrit également la gamme d'activités nécessaires à un système de surveillance post-approbation, de l'éducation jusqu'à la réglementation.

Malgré l'appui qu'il accorde à la sollicitation des déclarations volontaires d'effets indésirables, Gagnon affirme que « les provinces et le gouvernement fédéral devraient s'entretenir avec des associations professionnelles pour étudier la faisabilité d'un système de notification des effets indésirables obligatoire ». ³² De plus, Gagnon propose que les règlements sur l'approbation conditionnelle des médicaments contre les maladies potentiellement mortelles comportent une disposition concernant la tenue d'études post-commercialisation continues et l'évaluation du produit à des intervalles de temps spécifiés.

STRATEGIC PRIORITIES PROJECT (DOCUMENT DE TRAVAIL), PROJET C-3, COMITÉ CONSULTATIF CANADIEN SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS (CCCEIM), MARS 1996.

Rapport interne, Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada

La majeure partie de ce document parle du rôle et de la fonction du CCCEIM, dont le mandat à l'époque portait principalement sur la notification des effets indésirables des médicaments. Au moment de la rédaction de ce document, des travaux antérieurs comme le rapport Hlynka et le rapport Gagnon avaient affirmé la nécessité d'un système de surveillance post-approbation plus exhaustif. Il semble que ce rapport ait vu le jour après la création du Comité consultatif d'experts sur les nouvelles substances actives (CCENSA). Les mandats de ce dernier et du CCCEIM se chevauchent en ce qui concerne la surveillance post-approbation.

Les auteurs évaluent plusieurs options en vertu desquelles la responsabilité de la surveillance post-approbation reviendrait soit au CCENSA, soit au CCCEIM, soit aux deux comités. Ils concluent que la consolidation de toutes les activités de surveillance post-approbation dans un seul bureau (Bureau de la surveillance des médicaments) disposant d'un seul comité consultatif compétent (CCCEIM ou son successeur) est essentielle au développement d'une approche

nationale intégrée et efficace de la surveillance post-approbation des médicaments au Canada. Le rapport recommande le maintien du CCCEIM, quoique sous un nom différent choisi pour refléter un mandat plus large, ainsi que l'établissement d'un mandat condensé pour le CCENSA portant sur les questions liées à la surveillance pré-approbation et le partage des données avec le CCCEIM revampé. Plusieurs noms ont été suggérés pour ce dernier dont le Comité consultatif d'experts sur la surveillance post-approbation et le Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance.

CADRE D'HOMOLOGATION DES PRODUITS III (ÉBAUCHE). JUIN 1998.³³

Rapport interne, Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada

Le Cadre d'homologation des produits dresse les grandes lignes d'un processus d'évaluation pré-commercialisation et relie ce dernier à la notification post-approbation des effets indésirables. En vertu du système proposé dans ce document, les médicaments qui reçoivent une évaluation favorable lors de l'examen pré-commercialisation et qui sont mis en vente par la suite seraient évalués selon un de trois horaires de notification post-approbation. Ces derniers permettraient de déterminer quels rapports doivent être déposés et la fréquence de la notification nécessaire ainsi que la fréquence de l'examen de l'horaire choisi par le PPT (au cas où un changement d'horaire serait nécessaire). Le document propose trois genres de rapports post-approbation : un Rapport périodique sur l'innocuité (*Periodic Safety Update Report*), un Rapport sommaire sur les effets indésirables du médicament et un Rapport sommaire sur le produit/substance. Il importe de noter que ce cadre d'homologation ne donnerait lieu à aucune modification du système de notification volontaire actuellement en vigueur. Jusqu'à présent, aucune des dispositions du cadre d'homologation n'a été mise en application.

POLITIQUE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PROTECTION DE LA SANTÉ SUR LES AVIS DE CONFORMITÉ CONDITIONNELS. MAI 1998.³⁴

Document interne, Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada

Ce document constitue une nouvelle politique sur l'octroi des avis de conformité conditionnels (AC-C). Cette politique a été mise en oeuvre pour faciliter l'accès plus rapide des personnes atteintes de maladies catastrophiques ou débilitantes à de nouveaux médicaments prometteurs. Bien qu'un accès plus rapide puisse être utile pour les patients, la faible quantité de recherches menées avant la commercialisation des produits pourrait comporter des risques. Les connaissances sur l'efficacité et les effets indésirables à long terme du médicament continueront d'évoluer après l'arrivée de celui-ci sur le marché. Compte tenu de ce fait, la politique sur les avis de conformité exige que « le promoteur [s'engage] par écrit à effectuer des études de confirmation jugées acceptables par le Programme des produits thérapeutiques ».³⁵ La politique stipule que l'objectif des études de confirmation est de vérifier l'efficacité clinique du médicament. Cependant, l'envergure et la nature des études de confirmation sont laissées à la discrétion du PPT. La politique exige aussi que le promoteur remette des rapports sur les effets indésirables du médicament au PPT conformément aux règlements et aux lignes directrices; il semble qu'on fasse allusion au même système de notification volontaire qui existe actuellement. La politique stipule que le PPT se réserve le droit de retirer un médicament du marché si les

études de confirmation demandées ne sont pas menées ou que les rapports ne sont pas déposés en temps opportun.

Il est possible qu'un plus grand nombre d'études de confirmation soient menées en raison de cette politique, mais il faudra un recul plus important pour déterminer son efficacité à cet égard.

Section V

Déficiences du système actuel

Le système de surveillance post-approbation passif qui est en place aujourd'hui ne permet pas de recueillir, d'analyser ou de disséminer des informations complètes, exactes et à jour sur les nouveaux effets indésirables des médicaments anti-VIH/sida homologués (ni sur les effets bienfaisants de ces derniers ou les interactions médicamenteuses). Les problèmes du système actuel sont nombreux. Nous les avons répartis dans les trois catégories suivantes :

- problèmes de notification
- problèmes systémiques
- déficiences du programme

Problèmes de notification

1. *Les sociétés pharmaceutiques ne sont pas tenues de déclarer les effets indésirables des médicaments.*

Selon les règlements actuels, les fabricants des médicaments ne doivent déclarer que les effets indésirables graves de leurs produits. Il est possible qu'ils en documentent également les effets moins graves, mais nous croyons que de nombreux effets indésirables ne sont pas déclarés.

2. *Les professionnels de la santé et les consommateurs ne sont pas tenus de déclarer les effets indésirables graves et moins graves des médicaments, et ne sont pas encouragés à le faire.*

Selon les règlements actuels, la notification des effets indésirables n'est obligatoire que pour les sociétés pharmaceutiques et ce, uniquement dans les cas d'effets indésirables graves.

3. *Il n'existe aucun processus formel par lequel les consommateurs peuvent déclarer les effets indésirables graves et moins graves des médicaments.*

Même lorsque les consommateurs ou les organismes qui les représentent souhaitent déclarer un effet indésirable grave ou moins grave, il n'existe aucun processus formel qui leur permet de le faire. Les consommateurs ignorent à qui s'adresser ainsi que la nature de l'information requise.

4. *Les personnes vivant avec le VIH-sida ne signalent pas tous les effets indésirables de leurs médicaments à leurs professionnels de la santé.*

Bien que les informations relatives à de nombreux effets indésirables soient partagées à l'échelle locale dans le cadre de réseaux de soutien, elles ne sont pas identifiées ou recueillies en temps opportun par les professionnels de la santé et les responsables du système actuel de surveillance post-approbation. L'ampleur de ce phénomène de sous-déclaration n'a pas été quantifié.

5. *Il arrive que les effets indésirables que les personnes vivant avec le VIH-sida signalent à leurs professionnels de la santé ne soient pas documentés auprès du système de surveillance national, que ce soit directement ou par l'entremise des sociétés pharmaceutiques.*

Le système de notification actuellement en vigueur est extrêmement passif. Même si un effet indésirable grave survient, il arrive que les médecins ne le déclarent pas au Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM). A titre d'exemple, rappelons le cas d'une personne qui, après avoir été hospitalisée en 1998 pour une perte pondérale grave attribuable à un médicament antirétroviral, a découvert que son médecin n'avait pas déclaré l'hospitalisation (un effet indésirable grave) au PCSEIM. Il a donc fallu que cette personne fasse remplir le formulaire de notification d'un effet indésirable par son médecin pour que l'événement soit documenté. Il n'existe aucun incitatif pour encourager les médecins à déclarer les effets indésirables au PCSEIM; le temps qu'ils mettent à remplir les formulaires n'est pas compensé et aucun personnel n'est affecté à leur cabinet pour évaluer les déclarations et remplir les formulaires.

6. *Il arrive souvent que les professionnels de la santé ne puissent préciser quel médicament est responsable de l'effet indésirable observé.*

Le fait de recourir à de nombreux médicaments fait en sorte que les professionnels de la santé ne puissent toujours identifier quel médicament est responsable de l'effet indésirable observé. Il arrive donc que ce dernier ne soit pas déclaré.

La sous-déclaration

Tous les problèmes décrits ci-dessus contribuent à la sous-déclaration des effets indésirables des médicaments. Signalons les deux cas suivants à titre d'exemple :

- À la suite de l'introduction des inhibiteurs de la protéase au Canada en 1997, les personnes vivant avec le VIH-sida ont commencé à éprouver des effets indésirables importants dont on n'avait pas rendu compte ou qui avaient été sous-estimés (en ce qui concerne la prévalence), lors des essais cliniques. Parmi les effets indésirables en question, mentionnons la lipodystrophie, des troubles gastro-intestinaux (vomissements, nausées, brûlures gastriques et diarrhées) des perturbations métaboliques telles que l'hyperlipidémie et le diabète clinique ou subclinique. Aucun de ces effets n'a été identifié en vertu du système de surveillance post-approbation.
- Selon le numéro de juillet 1998 du Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments, seulement quatre cas de redistribution des graisses attribuable aux inhibiteurs de la protéase ont été déclarés pendant les six premiers mois de 1998. Pourtant, les rapports anecdotiques à cet égard s'étaient multipliés pendant la même période. Les chercheurs ont depuis reconnu l'ampleur de ce problème et sont occupés à trouver des solutions.

Peut-être n'est-il pas pratique d'espérer concevoir un système qui permettrait de documenter tous les effets indésirables des médicaments. Il se peut qu'un objectif plus raisonnable consiste à

développer un système capable de déceler tout nouveau problème qui survient régulièrement ou fréquemment et de déclencher des recherches plus poussées pour déterminer l'ampleur du problème et la marche à suivre pour y faire face.

Problèmes systémiques

1. *Le système de surveillance post-approbation manque d'objectifs et de buts clairs, de même qu'un plan d'action.*

Plusieurs rapports commandés par Santé Canada ont proposé des objectifs pour le système de surveillance post-approbation, ainsi que des moyens de les atteindre (voir la Section IV – Rapports précédents sur la surveillance post-approbation). De plus, le Groupe de travail sur le VIH-sida a formulé une série de recommandations en octobre 1999 (voir l'Annexe D). Le DGPS n'a pas encore suivi ces recommandations.

2. *Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) n'est pas bien connu des professionnels de la santé oeuvrant au Canada.*

En raison du profil bas du PCSEIM, les professionnels de la santé ne sont pas bien renseignés sur le système de notification des effets indésirables et les moyens de disséminer ces informations. De nombreux médecins ignorent quand et à qui signaler les effets indésirables des médicaments. L'emplacement des centres régionaux du PCSEIM n'est pas bien connu de certaines autorités provinciales impliquées dans la distribution des médicaments VIH-sida.

3. *La terminologie utilisée dans le domaine de la surveillance des effets indésirables des médicaments manque d'uniformité.*

Certaines des définitions se chevauchent et de nombreux termes ont plusieurs significations. Ceci nuit aux efforts déployés pour recueillir des données sur les effets indésirables.

4. *Les rôles des gouvernements fédéral et provinciaux en ce qui concerne la surveillance des effets indésirables des médicaments homologués sont flous.*

Bien que la surveillance des effets indésirables des médicaments homologués soit clairement une responsabilité fédérale, la responsabilité de certains autres éléments de la surveillance post-approbation, telle l'évaluation de l'efficacité des médicaments, est moins claire. Il semble que l'ampleur des recherches sur l'efficacité des médicaments varie d'une province à l'autre en fonction de l'intérêt et de la disponibilité de professionnels compétents oeuvrant dans les domaines de la recherche clinique, de la science de base, de l'épidémiologie et des services sociaux et de santé.

5. *La surveillance post-approbation n'est pas une priorité pour le Programme des produits thérapeutiques (PPT), et les ressources qui y sont consacrées sont inadéquates.*

Le fait de ne pas reconnaître l'importance de la surveillance post-approbation a fait en sorte que, historiquement, cette activité n'ait pas eu sa juste part des ressources et de l'attention du gouvernement.

6. *Il n'est pas clair qu'une portion des frais de DIN (identification numérique du médicament) soit consacrée à la surveillance post-approbation.*

Chaque nouveau médicament se voit attribuer au moins un DIN (*drug identification number*). Une portion des frais facturés lors de l'attribution des DIN est censée contribuer à défrayer les coûts de la surveillance post-approbation. Cependant, le PPT n'a rendu aucun compte pour confirmer cette pratique.

7. *Il existe un manque de coordination des ressources à l'intérieur du PPT.*

Historiquement, les agents du PPT affectés à la surveillance post-approbation ont été éparpillés dans plusieurs divisions. Il reste à voir si le récent remaniement du PPT a abordé ce problème.

8. *Le partage des renseignements est inadéquat.*

Peu de renseignements sont partagés à l'intérieur du PPT par les agents responsables de la post-approbation et ceux affectés aux dossiers liés à la période pré-commercialisation.

9. *La base de données utilisée pour documenter les effets indésirables des médicaments est déficiente.*

La Base de données canadienne sur les effets indésirables des médicaments est limitée en ce qui a trait au type de rapports que l'on peut en obtenir. De plus, certains craignent que la base de données ne puisse traiter un volume accru si le nombre de déclarations augmente au cours des années à venir. Le PCSEIM envisage la possibilité d'intégrer sa base de données à celle utilisée par la Food and Drug Administration américaine afin d'améliorer l'utilisation des données.

Déficiences du programme

1. *Les essais cliniques menés avant la commercialisation d'un médicament ne permettent pas d'identifier tous les effets indésirables.*

La majorité des essais cliniques sur les médicaments VIH-sida sont de courte durée. Leurs résultats ne portent pas sur toutes les populations et ne reflètent pas la vraie vie en termes d'observance thérapeutique et d'autres variables. Tous ces facteurs font en sorte que les essais cliniques ne soient pas efficaces en ce qui a trait à l'observance des effets indésirables.

2. *Peu d'essais cliniques de phase IV sont menés.*

On ne peut préciser combien d'essais cliniques de phase IV sont menés, mais ils sont en toute probabilité peu nombreux (sinon inexistants). Le PPT dispose de peu d'information sur la fréquence des essais de phase IV de même que sur la fréquence avec laquelle ils sont demandés

par les autorités responsables de l'approbation des médicaments. Malheureusement, les règlements actuels n'exigent pas la notification des résultats des essais de phase IV.

3. *Le PCSEIM ne dispose d'aucun système pour avertir les consommateurs des médicaments VIH-sida et les organismes qui les représentent des effets indésirables qui lui sont signalés.*

L'information sur les effets indésirables des médicaments est disséminée principalement aux professionnels de la santé. Toutefois, étant donné le volume de nouvelles informations médicales sur le VIH-sida, de nombreux professionnels de la santé prêtent peu d'attention aux publications sur les effets indésirables telles que le *Journal de l'Association médicale canadienne* et le *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments*. Cette information n'est donc pas communiquée aux consommateurs.

4. *On dispose de peu de données en provenance d'autres pays.*

Il n'existe au Canada aucun système pour recueillir de l'information sur les effets indésirables graves et moins graves des médicaments auprès d'autres pays. En outre, aucune collecte ou analyse de ces données n'a été tentée à l'échelle internationale. Si une plus grande attention était prêtée au problème à l'échelle planétaire, nous pourrions identifier des tendances et des problèmes plus rapidement.

Section VI

Conclusions et recommandations

Le système actuel de surveillance post-approbation ne répond pas aux besoins des consommateurs, y compris les personnes vivant avec le VIH-sida. Dans la section précédente, nous avons décrit plusieurs déficiences du système actuel. Dans la présente section, nous proposons de nombreuses recommandations ayant pour objectif d'améliorer le système afin qu'il réponde mieux aux besoins.

Principes directeurs

1. Le système devrait être axé sur les consommateurs.
2. Le système devrait être facilement accessible.
3. Le système devrait être adapté au contexte canadien – c'est-à-dire qu'il devrait être fondé sur une base de données canadienne et des stratégies canadiennes de collecte de données.
4. Le système devrait être ouvert et transparent.
5. Le système devrait respecter la confidentialité des particuliers.

Recommandations générales

1. Le PPT devrait élaborer une stratégie exhaustive en ce qui concerne la surveillance post-approbation des médicaments VIH-sida. La stratégie devrait comprendre (a) des mesures visant à promouvoir et à faciliter la documentation des effets indésirables par les fabricants, les professionnels de la santé et les consommateurs; (b) une analyse améliorée des données pour en relever des tendances et des problèmes; (c) la commande de recherches sur l'origine des effets indésirables; (d) une dissémination améliorée des données, de l'analyse des données et des résultats de recherche; et (e) l'établissement des essais de phase IV comme condition préalable à l'approbation des médicaments. Cette stratégie pourrait servir de modèle au système de surveillance post-approbation de tous les médicaments commercialisés au Canada.
2. Le PPT devrait établir des objectifs clairs pour son système de surveillance post-approbation.
3. Le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux/territoriaux devraient s'entendre sur les rôles respectifs qu'ils doivent jouer au sein d'un système national de surveillance post-approbation.

4. Le PPT devrait établir un conseil consultatif à partir d'un large éventail de groupes intéressés, y compris la communauté de lutte contre le sida. Le conseil aurait pour rôle de conseiller le PPT en ce qui a trait au système de surveillance post-approbation.
5. Le PPT devrait tenir le Comité des questions pharmaceutiques (comité fédéral/provincial/territorial) au courant de tout développement en ce qui concerne le système de surveillance post-approbation et encourager la collaboration là où il y a lieu.
6. Le PPT devrait rendre compte des frais de renouvellement de DIN (identification numérique de la drogue) qu'il reçoit annuellement et s'assurer qu'une portion convenable de ces frais est allouée au système de surveillance post-approbation (conformément aux ententes en vigueur).
7. Des renseignements sur le système de surveillance post-approbation devraient être inclus dans les programmes des facultés de médecine et de formation continue (à l'intention des médecins et autres professionnels de la santé).
8. Le PPT devrait analyser toutes les déclarations d'effets indésirables en temps opportun et préparer des rapports concis en fonction de cette analyse.
9. Le PPT devrait développer et mettre en oeuvre des mécanismes visant la dissémination rapide et efficace des rapports sur les effets indésirables à toutes les parties intéressées. Les rapports devraient être fournis à un moins un bulletin communautaire ainsi qu'à des revues scientifiques renommées.
10. Le PPT devrait promouvoir la mise au point d'un système international de collecte, d'analyse et de dissémination des données sur les effets indésirables graves et moins graves des médicaments.
11. Le PPT devrait normaliser la terminologie utilisée dans la surveillance des effets indésirables.
12. Le PPT devrait s'assurer que ses activités de surveillance post-approbation sont centralisées et bien coordonnées au sein de une ou de deux divisions du Bureau d'évaluation des médicaments homologués.
13. Le PPT devrait s'assurer que tous les renseignements pertinents sont partagés par les agents responsables de l'homologation des médicaments et ceux impliqués dans la surveillance post-approbation.

Recommandations spécifiques en ce qui concerne la collecte des données

Dans le but d'améliorer la collecte de données sur les effets indésirables, nous proposons les stratégies suivantes :

1. Les règlements actuels devraient être modifiés de sorte à obliger les fabricants des médicaments à signaler tous les effets indésirables de leurs produits et non seulement les effets indésirables graves.
2. Le système de surveillance post-approbation devrait comporter des mécanismes efficaces par lesquels consommateurs, professionnels de la santé et autres parties intéressées peuvent documenter les effets indésirables des médicaments.
3. Le PPT devrait élaborer des stratégies nationales, provinciales et locales pour encourager la notification des effets indésirables par les professionnels de la santé.
4. Le PPT devrait élaborer des stratégies nationales, provinciales et locales pour encourager la notification des effets indésirables par les consommateurs et les organismes qui les représentent.
5. Le PPT devrait s'assurer que ses stratégies visant la notification des effets indésirables abordent des questions spécifiques aux femmes (par ex., menstruation, ménopause, hormones, grossesse) et à d'autres populations.
6. Un programme éducatif exhaustif devrait être développé à l'intention des personnes responsables de documenter les effets indésirables.
7. Le PPT devrait actualiser ses bases de données afin de pouvoir traiter un nombre croissant de rapports et de faciliter l'analyse des données.
8. Le PPT devrait s'assurer que les rapports sur les effets indésirables continuent d'être intégrés dans ses bases de données en temps opportun.
9. Le PPT devrait lancer davantage de projets pilotes pour évaluer diverses méthodes de collecte de données sur les effets indésirables.
10. Le PPT devrait s'efforcer de recueillir, de façon régulière, de l'information sur les effets indésirables des médicaments observés dans d'autres pays.

Le dernier mot

Le remaniement du système de surveillance post-approbation suivant les recommandations ci-dessus ferait en sorte qu'il réponde mieux aux besoins des consommateurs et qu'il contribue à améliorer la santé des personnes vivant avec le VIH-sida et de tous les Canadiens et Canadiennes.

Notes

-
1. Loi sur les aliments et drogues : Règlement sur les aliments et drogues (Tableau 844), novembre 7, 1995.
 2. *Ibid.*
 3. *Ibid.*
 4. Amery W., Pharmacovigilance: What is it? Why does it exist?, International Journal of Risk and Safety in Medicine. 5, 1994: 77-84.
 5. Walop, W., Commentary: Postmarketing surveillance: its meaning, Post-marketing surveillance. 6, 1993: 155-158.
 6. Piantadosi, S., Clinical Trials: A Methodologic Perspective, A Wiley-Interscience Publication. 1997.
 7. Hlynka J.N. Établissement d'un programme national de surveillance pharmaceutique après commercialisation (SPAC). Juin 1991.
 8. Strategic Priorities Project (document de travail), Projet C-3, Comité consultatif canadien sur les effets indésirables des médicaments (CCCEIM). Document interne, Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. Le 26 mars 1996.
 9. *Ibid.*
 10. Comité internationale sur l'harmonisation. Ligne directrice E9: Principes statistiques pour les essais cliniques.
 11. CIOM Working Group IV. Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluation safety signals. 1998: 83-84.
 12. Webster's New World Dictionary, Third College Edition, Victoria Newfeldt (editor). 1988.
 13. *Ibid.*
 - The Wordsmyth English Dictionary-Thesaurus. Internet:
<<http://www.lightlink.com/bobp/wedt/wedt-artfl.html>>.
 14. Last, J.M., A Dictionary of Epidemiology, 2nd edition, Oxford University Press. 1988.
 15. The Wordsmyth English Dictionary-Thesaurus. Internet:
<<http://www.lightlink.com/bobp/wedt/wedt-artfl.html>>.
 16. Loi sur les aliments et drogues.
 17. Feuillet d'information sur la surveillance des effets indésirables des médicaments au Canada. Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada.
 18. *Ibid.*

19. *Ibid.*
20. Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments. Programme des produits thérapeutiques. Santé Canada, Vol. 8, No. 4., octobre 1998.
21. Lettre à David Garmaise datée du 11 juillet 2000 de la part de Robert G. Peterson, directeur général adjoint, Programme des produits thérapeutiques.
22. *Ibid.*
23. Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments. Programme des produits thérapeutiques. Santé Canada, Vol. 7, No. 3, juillet 1997.
24. *Ibid.*
25. Lettre à David Garmaise datée du 11 juillet 2000 de la part de Robert G. Peterson, directeur général adjoint, Programme des produits thérapeutiques.
26. Rapport Hlynka.
27. *Ibid.*
28. *Ibid.*
29. *Ibid.*
30. Gagnon, *et al.* Un travail de concertation : L'évaluation des médicaments. Juillet 1992.
31. *Ibid.*
32. *Ibid.*
33. Cadre d'homologation des produits III (Ébauche). Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada. Juin 1988.
34. Politique sur les avis de conformité conditionnels. Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada. Le 28 mai 1998.
35. *Ibid*

Annexe A
Organisation structurelle

**Programme des produits thérapeutiques /
Therapeutic Products Programme**
Directeur général par intérimaire / Acting Director General
Bureau exécutif / Executive Office

Planification stratégique, des communications
et de la qualité / Strategic Planning,
Communications and Quality

Éducation continue / Continuing Education

Services exécutifs / Executive Services

Services de gestion / Management Services

Gestion du savoir / Knowledge Management

Bureau de l'évaluation des
produits pharmaceutiques /
Bureau of Pharmaceutical
Assessment

Bureau des matériels
médicaux / Medical
Devices Bureau

Bureau des politiques et
de la coordination / Bureau of
Policy and Coordination

Bureau d'évaluation
des produits homologués /
Bureau of Licensed
Product Assessment

Bureau de la science /
Office of Science

Bureau de la conformité et
de l'application de la loi /
Bureau of Compliance and Enforcement

Bureaux régionaux /
Regional Offices

**Programme des produits thérapeutiques /
Therapeutic Products Programme**
Directeur général par intérimaire / Acting Director General

**Bureau d'évaluation des produits homologués /
Bureau of Licensed Product Assessment**
Directeur / Director

Adjointe du directeur /
Assistant to Director

Adjoint à la correspondance /
Correspondence Assistant

**GESTIONNAIRE /
MANAGER**
Politiques et opérations /
Policy and Operations

**GESTIONNAIRE /
MANAGER**
Évaluation des effets
indésirables et des
erreurs de médication
/ Adverse Reactions
and Medication
Error Assessment

**GESTIONNAIRE /
MANAGER**
Évaluation des produits
- Produits pharmaceutiques /
Product Assessment
- Pharmaceuticals

**GESTIONNAIRE /
MANAGER**
Évaluation des produits
et produits connexes /
Product Assessment
- Biological and
Associated Products

**GESTIONNAIRE /
MANAGER**
Surveillance active,
recherche et
utilisation des
produits / Active
Surveillance,
Research and
Product Utilization

Annexe B

**Notification concernant un effet indésirable
préssumé dû à des médicaments, cosmétiques et
produits biologiques (Vaccins exclus)**



- Voir au verso pour l'adresse de retour.
- The english version of this document is available upon request.
- See reverse for list of centres.

Notification concernant un effet indésirable présumé dû
à un produit pharmaceutique commercialisé au Canada
(Vaccins exclus)

PROTÉGÉ

A. Données relatives au patient

1. Identification	2. Âge au moment de la réaction	3. Sexe	4. Taille	5. Poids
Numéro de dossier	_____ ou _____	<input type="checkbox"/> Homme	_____ pi	_____ lb
	Date de naissance JJ MM AAAA	<input type="checkbox"/> Femme	_____ ou _____ cm	_____ ou _____ kg

B. Effet indésirable

1. Suites de l'effet indésirable (cocher toutes les cases pertinentes)

<input type="checkbox"/> Décès _____ (jj / mm / aaaa)	<input type="checkbox"/> Incapacité
<input type="checkbox"/> Met la vie en danger	<input type="checkbox"/> Malformation congénitale
<input type="checkbox"/> Hospitalisation	<input type="checkbox"/> Besoin d'intervention pour prévenir lésions / invalidités permanentes
<input type="checkbox"/> Hospitalisation prolongée	<input type="checkbox"/> Autre : _____

2. Date et heure de l'effet
JJ MM AAAA

3. Date de la présente notification
JJ MM AAAA

4. Description de l'effet ou du problème

5. Données (tests, analyses de laboratoire) pertinentes (avec les dates (jj / mm / aaaa))

6. Histoire médicale pertinente, y compris les facteurs préexistants (p. ex. allergies, grossesse, consommation de tabac et d'alcool, dysfonctionnement hépatique / rénal)

C. Produit(s) pharmaceutique(s) suspect(s).

(Voir section «Comment déclarer un EIM» au verso)

1. Nom (préciser la teneur indiquée sur l'étiquette et le nom du fabricant, si connus)

N° 1 _____

N° 2 _____

2. Dose, fréquence et voie d'administration

N° 1 _____

N° 2 _____

3. Dates du traitement (si inconnues, donner la durée)

N° 1 Du (jj / mm / aaaa) - Au (jj / mm / aaaa)

N° 2 _____

4. Indications relatives au produit pharmaceutique suspect

N° 1 _____

N° 2 _____

5. Effet disparu après arrêt de l'administration ou réduction de la dose

N° 1 Oui Non ne s'applique pas

N° 2 Oui Non ne s'applique pas

6. N° de lot (si connu)

N° 1 _____

N° 2 _____

7. Date d'exp. (si connue)

N° 1 (jj / mm / aaaa) _____

N° 2 _____

8. Effet réapparu après réadministration

N° 1 Oui Non ne s'applique pas

N° 2 Oui Non ne s'applique pas

9. Médication concomitante (nom, dose, fréquence et voie d'administration) et dates du traitement (jj / mm / aaaa) (exclure le traitement de l'effet)

10. Traitement de l'effet indésirable (médicaments et / ou traitement), avec les dates (jj / mm / aaaa)

D. Déclarant (voir section «Confidentialité» au verso)

1. Nom, adresse et numéro de téléphone

2. Professionnel de la santé?

Oui Non

3. Profession

4. Également déclaré au fabricant?

Oui Non

Une déclaration n'équivaut pas à reconnaître que le personnel médical ou le produit a causé ou contribué à causer l'effet indésirable.

Réservé au PPT

Expédiez ce formulaire à l'adresse indiquée pour votre région

DIRECTIVES CONCERNANT LA DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

Effets indésirables à déclarer

Un effet indésirable à un médicament (EIM) est défini comme étant une «réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique». Il peut s'agir de tout effet indésirable observé chez un patient, que l'on presume être associé à l'emploi d'un médicament. Les effets indésirables associés à des médicaments d'ordonnance, à des produits vendus sans ordonnance, à des produits biologiques (notamment à des produits sanguins), à des produits de la médecine douce (notamment à des produits à base de plantes médicinales) et à des produits radiopharmaceutiques font l'objet d'une surveillance. L'abus de médicaments, la surdose de médicaments, les interactions médicamenteuses et l'absence inhabituelle d'efficacité thérapeutique sont également considérés comme des EIM qui doivent être déclarés.

Les effets indésirables signalés sont, dans la plupart des cas, uniquement des associations *souçonnées*. Une simple association temporelle ou possible peut justifier une déclaration, laquelle n'implique pas nécessairement un lien de cause à effet.

Les EIM qui doivent être signalés comprennent tous les effets indésirables présumés associés à un médicament, qui sont :

- imprévus (c'est-à-dire, pas conformes aux renseignements fournis sur le produit ou selon les normes d'étiquetage), peu importe leur gravité, ou
- graves, qu'ils soient prévus ou non, ou
- des réactions à des médicaments récemment mis sur le marché (ou qui se trouvent sur le marché depuis moins de cinq ans), peu importe leur nature ou leur gravité.

Le règlement canadien régissant la notification des effets indésirables des médicaments offerts sur le marché définit une «réaction indésirable grave à un médicament» comme étant une «réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malignité, une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort».

Confidentialité de l'information ayant trait à l'EIM

Les données recueillies sur l'identification du déclarant et le patient sont tenues confidentielles.

Comment déclarer un EIM

Pour signaler un effet indésirable présumé associé à un médicament offerts sur le marché au Canada, les professionnels de la santé doivent remplir une copie du Formulaire de déclaration des EIM (Notification concernant un effet indésirable présumé dû à un produit pharmaceutique commercialisé au Canada (vaccins exclus) (SC/HC 4016 (12-98)). Vous pouvez vous procurer ce formulaire en vous adressant à votre centre régional ou à l'unité nationale des EIM (voir les adresses ci-dessous), ou encore en consultant le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) du Canada.

Il s'agit de remplir les parties du formulaire qui concernent la déclaration en fournissant le plus de détails possible et en utilisant un formulaire distinct pour chaque patient. Des pages supplémentaires peuvent être jointes au formulaire au besoin. Le succès du programme dépend de la qualité et de l'exactitude des données fournies.

On peut déclarer jusqu'à deux(2) produits pharmaceutiques soupçonnés ou suspects sur un même formulaire (n° 1 = premier produit pharmaceutique suspect n° 2 = deuxième produit pharmaceutique suspect). S'il y a plus de deux produits présumés responsable de l'effet indésirable, il faut joindre un autre formulaire.

Que faire si l'on obtient des renseignements additionnels sur un EIM déjà déclaré?

Tout renseignement concernant le suivi d'un EIM qui a déjà été signalé peut être communiqué sur un autre formulaire, ou par téléphone, par télécopieur ou par courriel à l'adresse de votre centre régional (voir la liste d'adresses ci-après). Afin que l'on puisse faire le lien entre cette information et la déclaration initiale, il importe de signaler qu'il s'agit d'un suivi, d'indiquer la date de la déclaration initiale et le numéro du dossier, si vous le connaissez. Il est très important que les données de suivi soient clairement désignées comme telles et soient rattachées à la déclaration initiale.

Peut-on signaler un EIM au fabricant du produit pharmaceutique?

Les professionnels de la santé peuvent également signaler les EIM au fabricant. Veuillez indiquer, dans votre déclaration faite à Santé Canada, si le cas a également été signalé au fabricant.

Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur le programme de surveillance des EIM ou d'autres exemplaires du formulaire de déclaration, ou pour déclarer un EIM, les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé sont invités à communiquer avec les centres régionaux suivants :

Colombie-Britannique

Centre régional des EIM de la Colombie-Britannique
Centre d'information sur les médicaments et
les poisons de la Colombie-Britannique
1081 rue Burrard
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 1Y6
Tél. : (604) 631-5625 Téléc. : (604) 631-5262
adr@dpic.bc.ca

Ontario

Centre régional des EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339 rue Windemere
London (Ontario) N6A 5A5
Tél. : (519) 663-8801 Téléc. : (519) 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve

Centre régional des EIM de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
1796 rue Summer, Ste. 2421
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3H 3A7
Tél. : (902) 473-7171 Téléc. : (902) 473-8612
rxkls1@ne2-hsc.ns.ca

Saskatchewan

Centre régional SASK EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5C9
Tél. : (306) 966-6340 ou (800) 667-3425
Téléc. : (306) 966-6377
voigt@duke.usask.ca

Québec

Centre régional des EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél. : (514) 338-2961 ou (888) 265-7692
Téléc. : (514) 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Autres provinces et territoires

Unité nationale des EIM
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Programme des produits thérapeutiques
Édifice Finance
Pré Tunney
Indice de l'adresse : D201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél. : (613) 957-0337 Téléc. : (613) 957-0335
cadmp@hc-sc.gc.ca

Réservé au Programme des produits thérapeutiques

Annexe C
Bulletin canadien sur les effets indésirables
des médicaments



Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments



Programme des produits thérapeutiques

Dans ce numéro :

- Cisapride (Prepulsid^{MD}) : interactions
- Pémoline (Cylert^{MD}) : retrait du marché
- Bupropion (Zyban^{MD}) : mise à jour
- Communiqué
- Médicaments d'intérêt courant

Cisapride (Prepulsid^{MD}) : interactions avec le pamplemousse et les médicaments

Le monohydrate de cisapride (Prepulsid^{MD}) est un stimulant oral de la motilité gastrointestinale, qui est indiqué dans le traitement symptomatique des troubles de motilité. La vente de ce médicament a été approuvée pour la première fois au Canada en 1990. De précédents numéros du bulletin^{1,2} ont alerté les professionnels de la santé aux interactions qui existent entre le cisapride et d'autres médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) ainsi que les médicaments qui causent un allongement de l'espace QT et des torsades de pointes. L'inhibition du métabolisme du cisapride par ces interactions médicamenteuses hausse le taux sérique de cisapride et peut ainsi allonger l'espace QT et provoquer des arythmies ventriculaires³.

Au 16 septembre 1999, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) avait reçu 127 notifications d'effets indésirables associés à l'utilisation du cisapride, dont 70 étaient graves. À noter ont été les 35 notifications de troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, qui ont révélé 61 effets indésirables soupçonnés (plusieurs types d'effets peuvent figurer dans la même notification) : allongement de l'espace QT (16), torsades de pointes (9), arrêt cardiaque (6), arythmie (5), tachycardie (5), tachycardie ventriculaire (5), fibrillation ventriculaire (4), bradycardie (3), bloc de branche du faisceau de His (2), tachycardie supraventriculaire (2) et autres (4). En tout, douze notifications ont associé l'utilisation du cisapride à des effets mortels, cinq ont signalé des troubles de la fréquence et du

rythme cardiaque (deux de celles-ci mettaient en cause des interactions médicamenteuses) et sept comportaient divers facteurs contributifs : conditions médicales prédisposantes (3), surdose (1), décès néonatal (1), fausse couche (1) et syndrome de mort subite du nourrisson (1). Seize des 127 notifications ont signalé des interactions entre le cisapride et les médicaments suivants: carbamazépine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, itraconazole, métronidazole, néfazodone, oméprazole, paroxétine, tacrolimus, warfarine et zafirlukast; neuf de ces notifications portaient sur des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque.

À la suite d'activités de surveillance continue après la mise en marché, d'importantes modifications ont été apportées en septembre 1999 à la monographie du produit, à la posologie et à d'autres informations sur l'étiquetage. On a ajouté une mise en garde contre l'ingestion de jus de pamplemousse avec le cisapride puisqu'il provoque un accroissement de la biodisponibilité du cisapride⁴. Le jus de pamplemousse, un inhibiteur des enzymes CYP3A4, agit surtout en freinant le métabolisme présystémique du cisapride par les enzymes CYP3A4 dans l'intestin grêle, augmentant du même coup les taux plasmatiques de cisapride⁵. Des études ont confirmé que l'effet d'inhibition des enzymes CYP3A4 sur l'absorption du cisapride pouvait durer jusqu'à 24 heures après l'ingestion de jus de pamplemousse; le jus de pamplemousse n'inhibe pas cependant l'élimination hépatique du médicament⁵⁻⁷. De plus, on note des variations substantielles de cet effet entre les individus⁶. Le PCSEIM n'a reçu aucune notification d'interactions entre le cisapride et le pamplemousse. Cette situation est probablement attribuable au fait que les interactions médicament-aliment passent souvent inaperçues; par conséquent, les professionnels de la santé doivent faire preuve de vigilance pour être en mesure de reconnaître et de signaler de telles interactions.

La nouvelle monographie du produit précise dorénavant une contre-indication à l'utilisation du cisapride chez des patients qui manifestent un syndrome congénital ou familial connu de l'allongement de l'espace QT ainsi qu'une bradycardie cliniquement significative, tout comme à l'utilisation de médicaments concomitants reconnus pour allonger l'espace QT⁴. Voici la liste non exhaustive de ces médicaments : certains anti-arythmiques (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone et sotalol), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, maprotiline), antipsychotiques (p. ex., certaines phénothiazines et la pimozide), antihistaminiques (p. ex., astémizole et terféndine) et l'halofantrine⁴. De plus, comme l'indique déjà la monographie du produit, l'utilisation du cisapride est contre-indiquée chez les patients qui prennent des médicaments inhibiteurs des CYP3A4, notamment des antibiotiques macrolides (p. ex., érythromycine et clarithromycine), des antifongiques (p. ex., fluconazole, itraconazole, kétoconazole), des inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir, indinavir) et des antidépresseurs (p. ex., néfazodone). Les médicaments et conditions médicales susmentionnés sont toutefois loin d'être les seuls à provoquer un allongement de l'espace QT ou l'inhibition des enzymes CYP3A4.⁴

Ces révisions à la monographie du produit indiquent également que les connaissances acquises à la suite des activités de pharmacovigilance peuvent modifier substantiellement le profil d'innocuité perçu à l'égard d'un produit thérapeutique.

Rédigé par : Iza Morawiecka, BSc Pharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Cisapride : sensibilisation à l'arythmie. *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments* 1996;6(3):1-2. [Voir aussi *CMAJ* 1996;155(1):74-5.]
2. Médicaments qui causent un allongement de l'espace QT et des torsades de pointes. *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments* 1998;8(1):1-2. [Voir aussi *CMAJ* 1998;158(1):107-8.]
3. Cisapride (Prepulsid[®]): risk of arrhythmias. *Curr Problems Pharmacovigilance* [bulletin] Londres (Royaume-Uni) : Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency. 1998;24(août):11.
4. *Prepulsid^{MD}, monohydrate de cisapride* [monographie du produit]. Toronto : Janssen Pharmaceutica, une Division de Janssen-Ortho Inc.; 30 septembre 1999.
5. Grandy LR. Cisapride: focus on contraindications and metabolic drug interactions. *The Distillate* 1999;25(1):1-4.
6. Gross AS, Goh YD, Addison RS, Shenfield GM. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:395-401.
7. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice—drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101-110.

Pémoline (Cylert^{MD}) : retrait du marché

Le Programme des produits thérapeutiques (PPT) de Santé Canada a récemment évalué les bienfaits et les risques de l'utilisation de la pémoline dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. L'évaluation a conclu que le risque de complications graves au foie, notamment une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ou entraînant la mort, dépasse les bienfaits de l'utilisation continue du produit. Pour cette raison, le médicament a été retiré du marché le 30 septembre 1999. Cette conclusion repose sur plusieurs considérations dont les plus importantes sont les suivantes : a) malgré les mises en garde explicites dans la monographie et sur l'étiquetage du produit concernant le risque de dommages graves au foie, les rapports de cas faisant état d'une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ou entraînant la mort n'ont pas cessé à l'échelle mondiale; b) aucune donnée ne prouvent que les dommages au foie causés par le médicament soient prévisibles ou même réversibles; c) la disponibilité d'alternatives et de traitements plus sûrs existe; d) le fabricant n'a pas répondu de façon satisfaisante au PPT qui lui demandait des preuves spécifiques d'innocuité afin d'appuyer l'utilisation continue du médicament.

Avec la collaboration des Laboratoires Abbott, Cylert^{MD} continue d'être disponible par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada (tél. : 613 941-2108; téléc. : 613 941-3194) dans les rares cas où un médecin, après avoir évalué les risques et les bienfaits de divers autres traitements, ne croit pas qu'ils servent au mieux l'intérêt du patient. On peut consulter l'Avis de Santé Canada sur le site web du PPT (www.hc-sc.gc.ca/francais/archives/mises_garde/99_113f.htm).

Rédigé par : Victoria Hogan, MSc, Bureau de la surveillance des médicaments.

Bupropion (Zyban^{MD}, comprimés à libération prolongée) : mise à jour

Le bulletin d'avril 1999 a déjà parlé des effets indésirables du Zyban^{MD} (vendu au Canada depuis août 1998)¹. Le PCSEIM continue de recevoir des notifications spontanées d'effets indésirables des comprimés de Zyban^{MD} à libération prolongée. Au 16 septembre 1999, il en avait reçu 407 (Tableau 1), dont 256 indiquaient des effets graves. Il a aussi reçu 67

notifications à l'égard du Wellbutrin SR^{MD}, autre marque de bupropion à libération prolongée, qui est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression. Ces deux médicaments renferment le même ingrédient actif, mais étant donné qu'ils sont utilisés dans des populations différentes de patients, cet article portera sur le Zyban^{MD} indiqué comme aide antibagique. Même si la monographie du produit n'indique pas tous les effets indésirables figurant au Tableau 1, il est important de lire attentivement cette monographie afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables.

Au nombre des notifications de réactions cardiovasculaires figuraient trois décès, dont deux à la suite d'un infarctus du myocarde (chez un homme de 52 ans¹ et chez une femme dans la soixantaine ayant des antécédents de coronaropathie) et un à la suite d'un arrêt cardiaque (chez un homme de 53 ans affecté d'une embolie pulmonaire). Outre ces deux cas mortels d'infarctus du myocarde, il y a eu sept cas non mortels d'infarctus du myocarde (deux femmes et cinq hommes de 44 à 69 ans). Trois de ces sept patients auraient déjà eu une maladie cardiovasculaire; un autre patient avait des facteurs de risque non précisés.

Le PCSEIM a reçu 64 notifications de convulsions ou de convulsions grand mal. Dans deux cas de convulsions grand mal, les patientes présentaient un état de mal épileptique. Dans le premier cas, une femme de 49 ans n'avait eu qu'une seule crise 25 ans auparavant; dans l'autre cas, une femme d'âge inconnu, la dernière crise avant cet épisode remontait à 20 ans. Aucun médicament concomitant n'avait été notifié dans l'un ou l'autre cas. Les épisodes se sont résorbés sans séquelles chez les deux patientes. Des 64 notifications reçues, 29 ont mentionné les facteurs de risque suivants qui prédisposent aux convulsions : antécédents de blessure à la tête (1); consommation d'alcool (5); diabète (4); antécédents de crise (7); et utilisation concomitante de médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène : antidépresseurs (4), méfloquine (1) et antipsychotiques (1). Dans six notifications, les patients n'avaient pas pris la dose recommandée de Zyban^{MD}. Le risque de crise à la suite de la prise de bupropion est relié à la dose². Il y aurait lieu d'administrer le bupropion avec extrêmement de prudence si l'état clinique du patient ou la prise concomitante de médicaments risque de provoquer une crise².

On a reçu sept notifications d'hypoglycémie. Dans cinq cas, les patients prenaient simultanément de l'insuline. Un autre avait pris une surdose de Zyban^{MD}. Trois des sept patients ont aussi souffert de convulsions; deux d'entre eux prenaient de l'insuline. La monographie courante du produit signale une association entre la prise de bupropion chez les patients diabétiques traités à l'aide d'agents hypoglycémiques oraux ou d'insuline et un risque accru de crise².

On a relevé des réactions allergiques dominantes dans 128 notifications. Dans 35 autres cas, les réactions allergiques étaient combinées à des troubles musculo-squelettiques, notamment 14 cas de maladie sérique (huit femmes et six hommes, de 21 à 46 ans; l'âge n'est pas connu dans un cas). Quatre des patients ayant une maladie sérique ont été admis à l'hôpital, tandis que pour deux autres, l'épisode a été incapacitant. Parmi les 14 cas de maladie sérique, quatre ont présenté un syndrome de type maladie sérique.

Il y a eu 52 notifications de réactions psychiatriques dominantes. De ce nombre, on a relevé sept cas d'idées suicidaires (Tableau 1), dont deux avaient des antécédents de dépression. Il y a aussi eu notification d'une tentative de suicide.

Le PCSEIM a reçu 16 notifications de troubles de la vue (huit femmes, sept hommes et un de sexe inconnu, de 21 à 62 ans). Les symptômes suivants sont apparus : vision embrouillée, photosensibilité, pupilles dilatées, vision réduite, occlusion des veines rétiniennes, amblyopie, diplopie, difficulté de lecture, larmoiement, glaucome, taches, conjonctivite et myopie.

Les notifications spontanées d'effets indésirables après la mise en marché des médicaments sont parmi les principaux éléments qu'utilise le PPT pour détecter de nouveaux signaux et mettre à jour la monographie et l'étiquetage du produit. Le PPT continue de travailler avec le fabricant pour réévaluer et mettre à jour le profil d'innocuité du Zyban^{MD}.

Rédigé par : Heather Dunlop, BNSc, MLIS, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Hébert S. Bupropion (Zyban^{MD}, comprimés à libération prolongée) : effets indésirables signalés. *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments* 1999;9(2):1-2. [aussi dans *CMAJ* 1999;160(7):1054-5.]
2. *Zyban^{MD}, comprimés de 150 mg de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : aide antitabagique* [monographie du produit]. Mississauga (Ont.) : Glaxo Wellcome Inc.; 19 août 1999.

Tableau 1 : Effets indésirables soupçonnés suite à la prise de bupropion (Zyban[®]) d'après 407 notifications* reçues au PCSEIM entre le 18 août 1998 et le 16 septembre 1999

Système nerveux central et périphérique :

convulsions (48), tremblements (25), étourdissements (24), convulsions grand mal (16), stupeur† (9), paresthésie (6), chute† (5), syncope (5), anomalie de la démarche† (4), anomalie de la coordination (4), hyperkinésie† (4), hypoesthésie (3), paralysie† (3), ataxie (2), coma (2), électroencéphalogramme anormal (2), crise oculogyre† (2), aura† (1), monoplégie† (1), dysesthésie† (1), dyskinésie (1), hypertonie (1), hypokinésie (1), contractions involontaires des muscles† (1), neuropathie périphérique (1), paralysie de la langue† (1), vertige (1)

Dermatologique : urticaire (111), éruption (78), prurit (68), éruption érythémateuse† (21), angio-œdème (11), éruption maculopapuleuse (11), érythème polymorphe (3), réaction cutanée localisée† (2), syndrome de Stevens-Johnson (2), éruption vésiculaire† (2), dermatographe† (1), dermatite exfoliative (1), exfoliation cutanée (1)

Organisme entier : œdème périphérique (32), douleur thoracique (24), réaction allergique (20), œdème (20), œdème buccal† (19), œdème du visage (18), maux de tête (14), maladie sérique (14), diminution de la réaction thérapeutique† (12), fatigue† (10), malaise (10), œdème périorbitaire† (10), douleur (8), accroissement de la sudation (7), état aggravé† (6), fièvre (6), œdème généralisé† (6), réaction anaphylactoïde (5), choc anaphylactique (5), asthénie (5), somnolence (4), frissons (3), troubles de la parole† (3), aphasie† (1), douleur au dos (1), kyste† (1), déshydratation† (1), œdème déclive (1), sensation de chaleur (1), hypersensibilité† (1), hypoxie† (1), symptômes de type grippal† (1), blessure auto-infligée (1), douleur à la jambe† (1), œdème pharyngien† (1), décoloration de la peau† (1), sensation de changement de température† (1), œdème de la langue (1), augmentation de poids (1)

Psychiatrique : anxiété (24), insomnie (20), agitation (12), confusion (10), labilité émotionnelle (9), nervosité (9), hallucinations† (7), idées suicidaires†† (7), réaction agressive† (5), amnésie (5), diminution de l'attention (5), dépression (5), réaction paranoïde (4), dépersonnalisation (3), anorexie (2), aggravation de dépression † (2), troubles du sommeil† (2), anomalie du jugement (2), augmentation de l'appétit (1), pleurs anormaux† (1), délire (1), illusion (1), euphorie (1), réaction maniaque (1), rêves morbides† (1), psychose† (1), psychose maniaco-dépressive† (1), tentative de suicide† (1)

Cardiovasculaire : tachycardie (11), hypertension (9), infarctus du myocarde (9), palpitations (9), angine de poitrine† (6), fibrillation auriculaire† (4), hypotension (3), troubles cérébrovasculaires (2), cyanose† (2), bouffées vasomotrices (2), pâleur† (2), douleur thoracique rétrosternale† (2), aggravation d'angine de poitrine† (1), bradycardie† (1), arrêt cardiaque† (1), bloc auriculo-ventriculaire complet (1), extrasystoles (1), péricardite† (1), ischémie périphérique† (1), attaque ischémique passagère† (1), angiospasm† (1)

Gastrointestinal : nausées (19), vomissements (9), dysphagie (8), sécheresse de la bouche (6), douleur abdominale (5), dyspepsie (4), constipation (2), augmentation de salive (2), flatulence (1), troubles gastro-intestinaux† (1), glossite (1), méléna† (1), pancréatite (1), stomatite (1), stomatite ulcéreuse (1)

Respiratoire : dyspnée (40), bronchospasme (6), resserrement de la gorge† (6), pharyngite (4), pneumonie (4), laryngite† (3), hyperventilation† (2), asthme† (1), radiographies thoraciques anormales† (1), toux (1), embolie pulmonaire (1), troubles respiratoires† (1), rhinite (1), sinusite (1), ronflement† (1)

Musculo-squelettique : arthralgie (20), myalgie (9), arthrite (7), arthropathie† (7), arthrose† (2), luxation des articulations† (1), faiblesse musculaire† (1), rhabdomyolyse (1), arthrite rhumatoïde† (1), troubles du tendon† (1), ténosynovite† (1)

Métabolique : hypoglycémie† (7), hyperglycémie† (2), accroissement de la créatine-phosphokinase† (1), diabète† (1)

Géno-urinaire : anomalie de l'urine† (2), écoulement urinaire réduit† (2), polyurie (1), pyélonéphrite† (1), incontinence urinaire (1)

Hépatobiliaire : accroissement de l'aspartate-aminotransférase† (5), accroissement des phosphatases alcalines† (3), jaunisse (3), accroissement de l'alanine-aminotransférase† (3), bilirubinémie† (2), décoloration des selles† (2), accroissement des enzymes hépatiques† (2), accroissement de la gamma-glutamyl-transférase† (1), hépatite (1), hépatite cholestatique† (1), accroissement de lactate déshydrogénase† (1)

Hématologique : accroissement du taux de sédimentation des érythrocytes† (4), leucocytose (4), purpura† (4), épistaxis (2), granulocytopenie† (2), leucopénie (2), éosinophilie† (1), hémorragie vaginale† (1)

Sens : vision anormale (13), changement du goût (4), conjonctivite† (2), diplopie (1), mal d'oreille† (1), glaucome† (1), mydriase (1), myopie† (1), photophobie† (1), troubles rétinien† (1), acouphène (1)

Note : PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments, EIM = effets indésirables des médicaments. La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le «terme préconisé» par l'Organisation mondiale de la santé dans son *Dictionnaire des effets indésirables des médicaments*.

*Plusieurs types d'effets peuvent figurer dans un rapport de notification des EIM.

†Ne figurait pas dans la monographie du produit le 19 août 1999<2>.

‡Une terminologie autre que celle préconisée par l'OMS a été utilisée.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM récemment signalés au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que leurs réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. (La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le «terme préconisé» par l'Organisation mondiale de la santé dans son *Dictionnaire des effets indésirables des médicaments*.)

Inhibiteurs de la protéase du VIH : panaris superficiel périunguéal

On a signalé au PCSEIM un panaris (inflammation des plis cutanés autour de l'ongle du gros orteil) associé à l'utilisation de l'indinavir (Crixivan^{MD}).

Gingko biloba : troubles de saignement

On a signalé au PCSEIM une prolongation du temps de prothrombine, des interactions médicamenteuses avec la warfarine, un allongement du temps de coagulation, des hématomes sous-cutanés et une hémorragie intracrânienne associée à l'utilisation de gingko biloba.

MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT COURANT

La liste des Médicaments d'intérêt courant (MIC) vise à favoriser les notifications à l'égard d'un certain groupe de médicaments sur le marché afin de détecter des signaux d'innocuité. La tenue de cette liste par le PCSEIM facilite la surveillance régulière des médicaments et représente un élément des activités d'évaluation post-approbation. Pour figurer sur la liste des MIC, les médicaments doivent répondre aux critères suivants :

- médicaments récemment mis sur le marché (< 2 ans), ayant des données post-approbation limitées et dont l'innocuité a été possiblement mise en doute lors de l'examen pré-approbation;
- médicaments mis sur le marché dont l'innocuité commence à être mise en doute ou qui ont provoqué de nouveaux effets indésirables graves ne figurant pas dans la monographie du produit (tel que des signaux d'innocuité observés à l'échelle internationale);
- le premier médicament mis sur le marché d'une nouvelle catégorie pharmacologique ou chimique.

abacavir (Ziagen^{MC}), altéplase (Activase^{MD} rt-PA), bupropion (Zyban^{MD}, Wellbutrin SR^{MD}), célecoxib (Celebrex^{MC}), cisapride (Prepulsid^{MD}), clopidogrel (Plavix^{MC}), délavirdine (Rescriptor^{MC}), facteur recombinant-VII activé (NiaStase^{MC}), indinavir (Crixivan^{MD}), méfloquine (Lariam^{MD}), naratriptan (Amerge^{MD}), néfazodone (Serzone^{MD}), névirapine (Viramune^{MD}), pramipéxole (Mirapex^{MD}), ritonavir (Norvir^{MD}), rofecoxib (Vioxx^{MC}), ropinirole (Requip^{MC}), saquinavir (Invirase^{MC}), sildénafil (Viagra^{MC}), terbinafine (Lamisil^{MD}), ticlopidine (Ticlid^{MD}), trovofloxacin (Trovan^{MC}), zanamivir (Relenza^{MD}), zolmitriptan (Zomig^{MD})

Si vous observez des EIM soupçonnés de médicaments figurant dans le Communiqué ou dans la liste des MIC, veuillez les signaler à :

L'unité de la notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Indice de l'adresse 0201C2, Ottawa, ON K1A 1B9
télécopieur 613 957-0335; ou à un centre régional EIM participant.

Le formulaire de notification des EIM est disponible sur le site Web suivant :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

Colombie-Britannique Centre régional EIM de la Colombie-Britannique Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique 1081, rue Burrard Vancouver BC V6Z 1Y6 tél. 604 806-8625 télé. 604 806-8262 adr@dpic.bc.ca	Ontario Centre régional EIM de l'Ontario Centre d'information pharmaceutique LonDIS London Health Sciences Centre 339, rue Windermere London ON N6A 5A5 tél. 519 663-8801 télé. 519 663-2968 adr@lhsc.on.ca	Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve Centre régional EIM de l'Atlantique Centre d'information sur les médicaments Queen Elizabeth II Health Sciences Centre Ste. 2421, 1796, rue Summer Halifax NS B3H 3A7 tél. 902 473-7171 télé. 902 473-8612 rxkls1@qe2-hsc.ns.ca
Saskatchewan Centre régional Sask EIM Service téléphonique d'information sur les médicaments Collège de pharmacie et nutrition Université de Saskatchewan 110 Science Place Saskatoon SK S7N 5C9 tél. 306 966-6340 ou 800-667-3425 télé. 306 966-6377 vogt@duke.usask.ca	Québec Centre régional EIM du Québec Centre d'information pharmaceutique Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal 5400, boul. Gouin ouest Montréal QC H4J 1C5 tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692 télé. 514 338-3670 cip.hscm@sympatico.ca	Autres provinces et territoires Unité nationale des EIM Division de l'évaluation continue Bureau de la surveillance des médicaments Édifice finance Pré Tunney Indice de l'adresse 0201C2 Ottawa ON K1A 1B9 tél. 613 957-0337 télé. 613 957-0335 cadrm@hc-sc.gc.ca

Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié trimestriellement dans le *JAMC*.

La version électronique peut être consultée sur le site Web à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/publicat.html

Canada 

Veillez noter : Le système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM ne sont pas suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, les notifications spontanées d'EIM ne devraient pas être utilisées pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles. Santé Canada n'assume aucune responsabilité en ce qui a trait à l'exactitude et à la fiabilité de l'information sur les EIM

contenue dans les articles du bulletin. De plus, le Programme des produits thérapeutiques surveille et évalue les EIM soupçonnés afin de pouvoir évaluer continuellement le profil d'innocuité des médicaments. Aucune décision réglementaire n'est prise sur la foi de ce bulletin.

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Marielle McMorran, BSc (Pharm), Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions le Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, les centres régionaux de notification des EIM et le Programme des produits thérapeutiques de leurs contributions à ces articles.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2000. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier.

Annexe D

**Recommandations du Groupe de travail consultatif
sur le processus d'examen des médicaments
du Programme des produits thérapeutiques**

Atelier consultatif - examen des médicaments au Canada
Recommandations sur le processus d'examen des médicaments
du Programme des produits thérapeutiques
Du 30 septembre 1999 au 1^{er} octobre 1999

Objet : Fournir aux intervenants des observations et des recommandations sur le processus d'examen des médicaments au Canada.

Contexte : Divers groupes d'intervenants dans le domaine du VIH/sida ont relevé des lacunes dans le processus d'examen des médicaments au Canada, en particulier sur le plan de la rapidité, de la transparence et du système de surveillance après la mise en marché.

Santé Canada a donc organisé, le 12 août 1998, un atelier consultatif où il a invité un grand nombre de groupes d'intervenants spécialisés en matière de VIH/sida pour discuter avec des représentants du PPT du processus d'examen des médicaments. À la suite de cet atelier, un groupe de travail a été créé et chargé d'analyser les problèmes et de formuler des recommandations. Le groupe de travail s'est réuni le 30 septembre 1998. À cette réunion, il a demandé qu'on lui fournisse des renseignements détaillés sur l'évaluation pré-commercialisation et la surveillance après l'homologation. Il a confié à un sous-groupe le dossier relatif à la surveillance après la mise en marché.

Les services de PricewaterhouseCoopers ont été retenus pour entreprendre un examen détaillé du processus pré-commercialisation qui comprenait l'évaluation de 14 examens de médicaments, un questionnaire destiné aux compagnies associées à ces médicaments et des entrevues avec le personnel. Xerox Canada a facilité la préparation d'un processus visant à décrire de façon précise les étapes du processus d'évaluation pré-commercialisation. Ces descriptions sont maintenant affichées sur le site Web du Programme des produits thérapeutiques (www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrm/quality.html). Les services du Groupe HDP avaient été auparavant retenus pour effectuer un examen fonctionnel de la surveillance après l'homologation et son rapport a également été fourni au Groupe de travail.

Le Groupe de travail s'est par la suite réuni le 21 janvier 1999, les 19 et 20 mai 1999 et le 12 juillet 1999 pour passer en revue ces documents. Au cours des réunions de mai et de juillet, le Groupe de travail a préparé une série de recommandations qui a par la suite été examinée et ratifiée au cours d'un Atelier consultatif sur l'examen des médicaments au Canada tenu le 12 août 1999 avec les participants de 1998. Enfin, les recommandations de cette dernière réunion ont été présentées par les membres du Groupe de travail sur le VIH/sida à un Atelier consultatif tenu du 30 septembre et du 1^{er} octobre 1999 avec une tranche plus représentative des groupes d'intervenants. Aux deux ateliers consultatifs, le message fondamental se dégagant chez les participants était l'urgence de la situation et le fait que ce sont les Canadiens qui sont les consommateurs du processus d'examen des médicaments, un processus dont il faut rendre compte au public.

26 octobre 1999

Les recommandations découlant de cette réunion ont été rangées dans cinq catégories : les recommandations globales, les recommandations sur la rapidité, les recommandations sur la transparence, les recommandations sur les meilleures pratiques et, enfin, les recommandations sur la surveillance après l'homologation. Les principales recommandations globales reposent sur la conclusion du rapport de PricewaterhouseCoopers selon laquelle le Programme des produits thérapeutiques a apporté toutes les améliorations qu'il pouvait sur le plan de l'efficience avec les ressources dont il disposait et qu'il reste maintenant très peu de modifications qui peuvent être apportées sans prévoir de ressources humaines et financières additionnelles. Pour mettre en oeuvre ces recommandations, il faudra obtenir des ressources additionnelles stables.

Voici donc les recommandations.

Recommandations globales

1. Le gouvernement du Canada doit sans tarder consentir les ressources nécessaires à la mise à exécution et au maintien des recommandations du Groupe de travail sur le VIH/sida.
2. Un Groupe de travail, y compris des représentants du Groupe de travail sur le VIH/sida, restera chargé de la surveillance de l'application des recommandations.
3. Modifier les lignes directrices du Conseil du Trésor et les pratiques de Santé Canada de manière à faciliter le transfert des droits au-delà des frontières financières.
4. S'assurer que les droits perçus pour les présentations de drogues sont utilisés uniquement pour les examens.

Recommandations sur la rapidité

5. Préciser les critères du Programme des produits thérapeutiques pour la désignation des examens prioritaires afin de veiller à ce qu'on accorde la priorité d'examen aux médicaments servant au traitement des maladies potentiellement mortelles ou aux médicaments pouvant répondre à d'importants besoins médicaux encore non satisfaits. Ces critères pourraient également permettre au Programme des produits thérapeutiques d'approuver les demandes d'examen accéléré si le produit influence un événement-cible de nature clinique ou auxiliaire de manière qui permet de prédire, dans la mesure du raisonnable, les avantages cliniques du produit.
6. L'affectation de ressources suffisantes aux divisions d'examen, c'est-à-dire des personnes qui possèdent les qualifications et l'expertise nécessaires.
7. Il ne faut pas grever les ressources d'une division pour augmenter celles des autres divisions d'examen.

26 octobre 1999

8. Établir des échéanciers obligatoires pour le rendement des examens de la qualité et les assortir de mécanismes de rapport efficaces. En guise de reconnaissance de la complexité variée des présentations de drogues, il faut prévoir différents échéanciers en fonction de la catégorie du médicament visé. Raccourcir les délais dans la mesure du possible sans compromettre la qualité des examens.
9. Modifier les politiques et les structures du Programme des produits thérapeutiques de manière à permettre le report des présentations et des examens.
10. Mener des examens conjoints avec d'autres secteurs de compétence.

Recommandations sur la transparence

11. Améliorer la transparence du processus d'examen de manière à inclure l'accès aux renseignements non protégés sur l'état de l'examen et les raisons de toute décision définitive du Programme des produits thérapeutiques, y compris l'avis de non-conformité, l'avis de conformité, l'avis de conformité conditionnel et l'avis d'insuffisance. Élaborer un système de communication externe avec tous les intervenants en vue d'accroître la transparence du processus.
12. Explorer la possibilité de faire appel à d'autres intervenants externes pour évaluer le mérite des demandes et déterminer si cette option est judicieuse et faisable.
13. Remettre en question tous les aspects du mandat des Comités consultatifs d'experts et, au besoin, le modifier pour en garantir l'efficacité, l'efficience, la transparence et la reddition de comptes.

Recommandations sur les meilleures pratiques

14. Cerner et adopter les meilleures pratiques existantes et les mettre en application à l'échelle de l'organisation. Voici quelques exemples : établir des échéances claires pour la tenue des examens; faire en sorte que les gestionnaires ou les groupes d'experts soient disponibles en temps opportun pour effectuer les examens; veiller à l'utilisation uniforme de demandes de clarification par télécopieur, travailler en équipes et résoudre rapidement les questions relatives à la monographie des produits.
15. Voir à doter le Programme des produits thérapeutiques de procédures susceptibles de faciliter l'accès des promoteurs pendant tout le processus d'examen.
16. Encourager et intensifier, s'il y a lieu, l'application de la politique de sous-traitance du Programme des produits thérapeutiques à la lumière des lignes directrices du gouvernement du Canada sur les conflits d'intérêts.
17. Appliquer les lignes directrices actuelles pour faire en sorte que les examens concernant la chimie et la fabrication soient menés en même temps que les examens concernant l'innocuité et l'efficacité, de manière à améliorer l'ensemble des délais d'examen.

Recommandations sur la surveillance après l'homologation

18. Élaborer un système de surveillance après l'homologation axé sur le consommateur, incluant des mécanismes efficaces de rétroaction pour les consommateurs et les professionnels de la santé.
19. À titre de première étape critique de la mise en place d'un système de surveillance après l'homologation, voir à ce que le système adapté de gestion des données soit assez puissant pour satisfaire les besoins croissants de rapidité et de quantité de la fonction d'établissement de rapports.
20. Élaborer un système de surveillance après l'homologation qui répondra aux besoins des Canadiens (p. ex. bases de données canadiennes, élaboration de stratégies canadiennes pour la collecte des données).
21. Adopter et mettre en oeuvre la stratégie et le plan d'activités du Programme des produits thérapeutiques prévus pour les activités d'évaluation après l'homologation d'ici 2003.
22. Faire en sorte que les Comité FPT des questions pharmaceutiques soit tenu au courant des activités de surveillance après l'homologation et favoriser, le cas échéant, les activités conjointes.
23. Mettre en place un système ouvert et transparent incluant un organisme consultatif composé d'une grande variété d'intervenants, y compris des représentants des consommateurs. L'organisme consultatif donne des conseils sur les activités menées dans le contexte du système de surveillance après l'homologation du Programme des produits thérapeutiques. Le processus de surveillance après l'homologation doit respecter la confidentialité des renseignements personnels.
24. Faire état des droits annuels de renouvellement de l'Identification numérique des drogues (DIN) et voir à ce qu'un pourcentage approprié de ces droits soit alloué aux activités de surveillance après l'homologation, conformément aux ententes originales et en cours.
25. Améliorer les activités de surveillance après l'homologation et en assurer le suivi dans les programmes d'études des écoles de médecine et des autres établissements qui forment des professionnels de la santé, ainsi que dans le cadre de la formation continue des professionnels de la santé.
26. Élaborer et mettre en oeuvre une variété de stratégies efficaces de sollicitation des consommateurs (à l'échelle locale, régionale et nationale) en vue d'obtenir des renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments ou sur les autres types de réactions aux médicaments.
27. Élaborer et mettre en oeuvre une variété de stratégies efficaces de sollicitation des professionnels de la santé (à l'échelle locale, régionale et nationale) en vue d'obtenir des

renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments ou sur les autres types de réactions aux médicaments.

28. Mettre en place un mécanisme efficace en vue de diffuser largement les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments (RIM) à tous les intervenants.
29. Encourager les échanges internationaux d'information sur les questions d'innocuité des médicaments.

26 octobre 1999