

**Synthèse de ce dont nous avons besoin et de « ce qui fonctionne » au sujet de la sécurité et de l'efficacité des médicaments durant la période de pharmacovigilance
Appel de Demandes (AD)**

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	2
DATES IMPORTANTES	2
CONTEXTE	3
PARTENAIRES	4
OBJECTIFS ET DOMAINES DE RECHERCHE PERTINENTS	5
ADMISSIBILITÉ	6
COÛTS ADMISSIBLES	6
PROCESSUS D'EXAMEN ET CRITÈRES D'ÉVALUATION	7
PRODUITS LIVRABLES	10
EXIGENCE EN MATIÈRES DE COMMUNICATION	11
COMMENT FAIRE UNE DEMANDE	11
COORDONNÉES	11
RÉFÉRENCES	11

**Synthèse de ce dont nous avons besoin et de « ce qui fonctionne » au sujet de la sécurité et de l'efficacité des médicaments durant la période de pharmacovigilance
Appel de Demandes (AD)**

SOMMAIRE

Le but de cette synthèse est de résumer les moyens par lesquels la recherche sur les services de santé et les politiques concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments d'ordonnance durant la période de pharmacovigilance est soutenue, de résumer les données probantes issues de cette recherche et utilisées au niveau international, ainsi que d'analyser la transférabilité des modèles et des expériences d'autres pays en vue de leur application possible au Canada.

Fonds disponibles :

Le financement maximum disponible aux fins de cette initiative est de 70 000 \$.

IMPORTANT DATES

Étapes des processus clés	Dates limites
Annonce de la possibilité	31 juillet 2006
Les demandes détaillées doivent être envoyées au plus tard à cette date, le cachet du service de messagerie en faisant foi.	22 septembre 2006
Date prévue de la notification de la décision	22 octobre 2006
Date de début prévue	31 octobre 2006
Date d'échéance du rapport de synthèse (version préliminaire)	22 février 2007
Date d'échéance du rapport de synthèse (version finale)	22 avril 2007

CONTEXTE

En septembre 2004, les premiers ministres ont fait de la Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques (SNPP) une priorité (http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pharma/nps-snpp/index_f.html). La SNPP est dirigée par un groupe de travail ministériel coprésidé par Santé Canada et la Colombie-Britannique. Un des domaines prioritaires identifiés dans le cadre de cette stratégie est l'innocuité et l'efficacité des médicaments dans le monde réel.

Des professionnels de la santé, des chercheurs, des éditeurs médicaux et d'autres intervenants ont soulevé certaines questions relativement au manque d'informations requises pour prendre des décisions au sujet des traitements et des soins quotidiens offerts aux patients, qui ne sont pas disponibles quand un médicament est approuvé et mis en marché (Chan et al., 2005). Bon nombre de ces questions proviennent des limites de renseignements qu'un fabricant pharmaceutique doit fournir dans le cadre du processus d'autorisation de mise en marché. En raison de la nature et de la durée de la plupart des essais préalables à la commercialisation, des renseignements détaillés sur la sécurité et l'efficacité des médicaments sont rarement disponibles au moment où ils peuvent être vendus sur ordonnance. Certaines questions concernent un échantillonnage inadéquat, la durée des essais cliniques requise pour détecter des événements indésirables non courants, mais potentiellement importants au niveau clinique, une sous-représentation des personnes qui risquent le plus d'être affectées par des événements indésirables, et un ensemble souvent restrictif des médicaments de comparaison ou d'autres types d'interventions. Par exemple, la plupart des nouveaux médicaments sont comparés avec des placebos lors des essais cliniques, au lieu de faire l'objet d'une comparaison directe, selon des doses équivalentes, avec des médicaments commercialisés pour une maladie ou un état pathologique donné.

L'expérience récente avec le rofécoxib ou Vioxx[®] a nettement mis en lumière les effets et les risques associés à un manque d'informations en matière de pharmacovigilance. Les informations qui proviennent des essais à plus long terme dans le monde réel, de la surveillance des événements indésirables ou d'autres méthodes sur les effets et l'efficacité des médicaments récemment approuvés peuvent être directement bénéfiques pour les patients (actuels et futurs), les médecins, les pharmaciens, les organismes fédéraux responsables de la sécurité des médicaments, les gestionnaires des régimes d'assurance-médicaments et les décideurs (Konstan et al. 2001).

Les questions suivantes ont été identifiées par Wood et al. (1998):

- L'absence d'un organisme d'enquête sans lien de dépendance, distinct de l'agence d'approbation des médicaments (Santé Canada) et des fabricants pharmaceutiques, pour surveiller la sécurité des médicaments, analyser des rapports sur la toxicité des médicaments et recommander des mesures afin de minimiser les risques de pharmacothérapie, tout en s'assurant que les patients, chez qui les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels, ne se voient pas refuser l'accès à des nouveaux produits efficaces.

- Le manque d'exigences formelles, systématiques, obligatoires et prospectives en matière de pharmacovigilance. Ces exigences sont requises en raison des limites inhérentes aux essais cliniques aléatoires utilisés lors de l'approbation d'un médicament, comme il a été mentionné précédemment.
- L'absence d'informations sur les profils comparatifs de sécurité et d'efficacité de différents médicaments utilisés à des fins similaires; la disponibilité de tels renseignements contribueraient à clarifier des questions controversées, particulièrement en regard de la publicité directement adressée aux consommateurs, auxquels ils sont de plus en plus exposés.
- L'absence de données qui démontrent qu'un nouveau médicament, tout bien considéré, présente plus d'avantages que d'inconvénients. De nombreux médicaments sont approuvés sur la base de critères de substitution, sans qu'il ait été démontré qu'ils réduisent vraiment la morbidité ou, le cas échéant, la mortalité. En d'autres mots, la rectification d'un critère de substitution ou la réduction d'un facteur de risque (le poids, l'hypertension artérielle, etc.) pourrait ne pas se traduire par des avantages en regard de la morbidité ou de la mortalité.

PARTENAIRES

Un certain nombre d'organisations collaborent afin de soutenir cette initiative, dont les suivantes :

- Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP);
- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC);
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS);
- Statistique Canada;
- Inforoute Santé du Canada;
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS);
- Fondation canadienne de la recherche sur la santé.

Autres travaux en cours pertinents à cet appel de demandes

La **Canadian Drug Policy Development Coalition** et les IRSC travaillent en collaboration sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments dans le monde réel, un des domaines prioritaires de la Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques (SNPP), afin de mieux comprendre comment un réseau de recherche universitaire sur les médicaments pourrait fonctionner. Un contrat, financé par Santé Canada et la SNPP, a été accordé à la firme de consultants Donna Cona pour élaborer un plan d'affaires. Ce plan portera sur le mandat, la composition et le fonctionnement de l'organisme de surveillance du réseau, y compris la manière dont les priorités du réseau seront définies. Le plan d'affaires proposera également une stratégie de mise en œuvre, des critères de réussite et un plan d'évaluation. Le groupe qui entreprend cet appel de demandes

aura accès à des documents pertinents préparés par Donna Cona qui, en retour, lui donnera accès à ses informations pertinentes.

OBJECTIFS ET DOMAINES DE RECHERCHE PERTINENTS

Objectifs:

Le principal objectif de cette synthèse est d'aider les décideurs à déterminer si une pharmacovigilance formelle, systématique, obligatoire et indépendante des médicaments approuvés aux fins de leur mise en marché au Canada peut fournir des informations utiles aux patients, aux praticiens, aux autorités responsables de la délivrance des licences, aux gestionnaires de régimes d'assurance-médicaments et aux décideurs. Que peut-on apprendre des expériences internationales quant à la production et à l'utilisation de telles informations et de données probantes provenant de la pharmacovigilance?

Domaines de recherche pertinents:

Première question:

Quelles informations sont présentement disponibles aux organismes de régulation et aux gestionnaires de régimes d'assurance-médicaments sur l'expérience des Canadiens avec les médicaments d'ordonnance durant la période de pharmacovigilance?

Deuxième question:

Quelles sont les caractéristiques organisationnelles, comptables et financières des réseaux universitaires ou des autres réseaux indépendants qui ont eu le mandat de produire des données probantes sur la sécurité et l'efficacité de médicaments durant leur période de pharmacovigilance au Canada et ailleurs dans le monde? Quel type de recherche, de contrôle et de surveillance ces réseaux entreprennent-ils (incluant, le cas échéant, des essais cliniques aléatoires dans le monde réel, la surveillance des événements indésirables et des sondages sur les expériences vécues par des patients)? Dans la mesure où les données secondaires sont analysées, quelles données sont utilisées et quelle est leur importance? De nouvelles sources importantes de données sont-elles identifiées ou en voie d'élaboration pour soutenir la surveillance de la sécurité et de l'efficacité des médicaments durant la période de pharmacovigilance? Quels genres de produits ou de données probantes il en résulte? Comment ces données probantes sont-elles utilisées? Qui les utilise? Quels sont leurs effets sur la sécurité et l'efficacité des médicaments? Y a-t-il des exemples éloquentes de la manière dont la surveillance des résultats de l'utilisation de médicaments dans le monde réel (durant la période de la pharmacovigilance), particulièrement à l'aide de données d'observation, a été utilisée pour aborder des questions de sécurité et d'efficacité des médicaments dans d'autres pays? Comment de telles données probantes ont-elles été utilisées par les gestionnaires de régimes

d'assurance-médicaments, les organismes de régulation et les décideurs? [Note : Il est prévu que ce travail inclurait au moins un compte rendu (Paterson, 2005) et des entrevues avec des experts dans les organismes identifiés.]

Voir http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/care-soins/2005-pharma-surveillance/index_f.html

Cependant, les candidats ne devraient pas se sentir restreints aux seuls pays étudiés, ou aux seuls experts dans les organismes identifiés. Les demandes devraient spécifier les individus susceptibles d'être interviewés et présenter une justification.

Troisième question:

Qu'est-ce qui est requis dans les canaux de responsabilisation pour réduire les possibilités de produire des données probantes biaisées? Il conviendrait de revoir la recherche pharmaceutique impliquant l'industrie et les autorités gouvernementales au Canada et à l'étranger. Comment ces gens ont-ils travaillé? Que pouvons-nous apprendre d'eux qui nous aiderait à concevoir des réseaux ou des centres de recherche au Canada pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments durant la période de pharmacovigilance?

ADMISSIBILITÉ

- Le chef d'équipe et co-chef d'équipe doivent être des employés ou des affiliés d'un organisme canadien sans but lucratif (par exemple, un hôpital, une régie de santé, une université, une association professionnelle, etc.).
- Les projets doivent impliquer des équipes interdisciplinaires et/ou multijuridictionnelles de chercheurs et de décideurs.
- L'équipe de projet doit compter, au moins, une chercheuse ou un chercheur d'expérience.
- Les fonds du projet doivent être détenus par un organisme canadien de soins de santé sans but lucratif ou une université canadienne qui a légalement le droit de détenir et d'administrer des fonds de recherche.

COÛTS ADMISSIBLES

Tous les coûts doivent être entièrement justifiés dans la demande détaillée.

Les fonds **ne doivent pas** être utilisés:

- comme fonds transitoires ou comme fonds extraordinaires;
- pour soutenir des études en cours;
- pour financer les frais généraux de recherche de l'organisation qui administre les fonds.

Les coûts admissibles aux subventions de synthèse de recherches incluent :

- les salaires : les salaires des assistants de recherche, des chercheurs, le temps d'enseignement remboursé aux chercheurs universitaires;
- les coûts associés aux consultations avec des experts nationaux et internationaux (ateliers, réunions, outils de communication, déplacements, etc.); les activités admissibles doivent s'appuyer sur une interaction intensive et significative entre les chercheurs et les experts;
- les coûts découlant de la création et de la diffusion d'outils de communication (par exemple, des résumés en langage simple ou autres);
- les coûts afférant à l'équipement, à l'entretien et aux services : achat et entretien d'appareils de recherche et d'autres outils de recherche, entretien de services communs et d'installations partagées.

PROCESSUS D'EXAMEN ET CRITÈRES D'ÉVALUATION

Étape 1 : Processus de présélection

Toutes les demandes reçues feront l'objet d'une présélection par les partenaires. La présélection vise à assurer que les demandes correspondent aux exigences de l'appel de demandes.

<i>Processus de présélection</i>	
<i>Critères de présélection</i>	<ul style="list-style-type: none"> • la demande doit correspondre aux objectifs de la synthèse et aux domaines de recherche; • la demande détaillée doit être reçue à la date limite ou avant; • la demande, telle que soumise, comprend une copie originale, trois copies papier et une copie électronique (envoyée par courriel). • les exigences de financement sont respectées.

	Les demandes retenues, c'est-à-dire celles qui répondent aux critères de présélection, feront l'objet d'un processus d'évaluation par des pairs/du mérite par les partenaires.
--	--

Étape 2 : Processus d'évaluation par des pairs/du mérite

Toutes les demandes retenues à l'étape 1 seront qualifiées à l'étape 2. Durant cette étape, les demandes seront évaluées par un comité composé de chercheurs et de décideurs reconnus dans le système de santé et le domaine de la recherche sur la sécurité et l'efficacité des médicaments. Les membres du comité d'évaluation seront choisis à partir des suggestions formulées par les partenaires. Leurs noms seront affichés sur le site Web de l'ICSP après la réunion du comité.

Le comité d'évaluation par des pairs/du mérite se réunira pour discuter de toutes les demandes et déterminer collectivement le classement final de chacune. D'après le processus d'évaluation et de classement, les recommandations du comité pour le financement des projets seront transmises aux partenaires.

Critères d'évaluation :

Chaque demande doit décrire comment la synthèse de recherche abordera les questions importantes décrites à la section « Objectifs et domaines de recherche pertinents ». Les critères généraux d'évaluation des demandes sont énumérés ci-dessous.

- Les candidats doivent inclure les utilisateurs visés (par exemple, les décideurs) en définissant l'étendue de la synthèse ou du domaine de recherche pour assurer l'opportunité et la pertinence du produit.
- On doit définir clairement les sources et les niveaux appropriés de données probantes à inclure (ou exclure) dans la synthèse de recherche. Parmi les sources de données probantes, mentionnons les suivantes :
 - la documentation disponible;
 - la littérature grise, incluant des documents non évalués par des pairs provenant d'associations professionnelles ou d'autres organisations pertinentes;
 - la documentation publiée dans les deux langues officielles (l'anglais et le français);
 - les connaissances et l'expérience d'individus qui ont travaillé dans des organisations qui produisent des informations sur la sécurité et l'efficacité des médicaments (particulièrement dans les organisations évaluées par Paterson);
 - les connaissances et l'expérience de chercheurs qui œuvrent dans ce domaine.

En gardant l'esprit critique, l'équipe de recherche doit s'intéresser à des sources canadiennes, mais aussi internationales, en particulier de l'Australie, du Royaume-Uni, de la Nouvelle-Zélande, des États-Unis, de pays membres de l'Union européenne et d'autres pays européens,

comme la Norvège (Kramer et al., 2004, *The Centers for Education and Research on Therapeutics*, 2003).

<i>Processus d'évaluation par des pairs/du mérite</i>	
<i>Le plan de recherche</i>	<p><u>Recherche proposée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • S'attend-on à ce que les contributions apportées par le projet de recherche soient importantes ou originales? Quelles sont les perspectives de pouvoir observer ou acquérir de nouvelles connaissances d'une quelconque importance? • Dans quelle mesure les candidats ont-ils indiqué l'intérêt de la recherche, par exemple en présentant un tour d'horizon des examens systématiques existants ou en cours pour s'assurer que le travail qu'ils proposent est unique? <p><u>Méthodes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans quelle mesure la méthodologie proposée est-elle appropriée, réalisable et rigoureuse pour mener l'évaluation? Les candidats ont-ils identifié les problèmes ou les contingences possibles? • Dans quelle mesure les méthodes proposées d'examen sont-elles appropriées, rigoureuses et faisables? Les candidats ont-ils défini les problèmes éventuels et proposé des solutions d'urgence? • Les intervenants clés ont-ils été identifiés et participeront-ils à la recherche depuis sa conception jusqu'à l'évaluation et à la diffusion des résultats? (Par exemple, la rétroaction de l'auditoire cible visant à obtenir des conseils, des exemples ou des études de cas sur le besoin de données probantes relatives à des médicaments d'ordonnance durant la période de pharmacovigilance est acceptable, à condition que les échéanciers du projet soient respectés.)
<i>Travaux antérieurs, expérience et formation du candidat</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans quelle mesure la formation ou les travaux antérieurs des candidats aux niveaux de la recherche, de la synthèse de recherches et de l'application des connaissances sont-ils appropriés? Dans quelle mesure les travaux de recherche antérieurs des candidats sont-ils pertinents? • Quelle expérience l'équipe de recherche a-t-elle de la synthèse de travaux de recherche? • Dans quelle mesure la formation et l'expérience des équipes de recherche sont-elles appropriées aux objectifs et aux questions?

Étape 3: Accord et commencement du projet

Les candidats recommandés pour financement devront satisfaire à toutes les conditions de financement identifiées par le processus d'évaluation par des pairs/du mérite. Dès que les conditions seront satisfaites, un accord de subvention sera acheminé au chef d'équipe pour examen et signature par le cadre autorisé de leur institution. Une fois que l'accord aura été signé, retourné et traité par l'ICSP, des fonds de projet seront versés au responsable financier aux fins du déboursement, comme il est indiqué dans le calendrier de paiement de l'accord.

Les projets doivent commencer, au plus tard, le 31 octobre 2006, y compris l'obtention de l'approbation éthique, si elle est requise par l'institution à laquelle le candidat est rattaché. Si cela n'est pas possible, les partenaires peuvent retirer le financement du projet.

PRODUITS LIVRABLES

Un rapport final doit aborder chacun des trois « domaines de recherche » susmentionnés, comme il est décrit dans cette section de l'appel de demandes.

La première version d'un rapport de synthèse doit être soumise à l'ICSP au plus tard le 22 février 2007. Une version finale du rapport doit être soumise au plus tard le 22 avril 2007.

Le rapport final doit contenir une page qui résume les éléments clés, un sommaire de trois pages et un document principal de 25 pages, accompagné de références et d'annexes, au besoin.

Pour satisfaire aux exigences de recherche, les membres de l'équipe de recherche doivent participer à diverses activités reliées aux objectifs de synthèse globaux :

- participer à une ou deux téléconférences (au début et au milieu de la synthèse) pour discuter de l'orientation et des progrès accomplis pour atteindre les objectifs de recherche;
- contribuer à des activités de transfert des connaissances, au besoin;
- participer à des ateliers financés séparément sur les résultats.

EXIGENCES EN MATIÈRE DE COMMUNICATION

Le sommaire du projet résultant de l'appel de demandes sera affiché sur le site Web de l'ICSP dès qu'il sera disponible.

Toute publication ou distribution des résultats de la synthèse doit reconnaître les partenaires qui collaborent à l'initiative, dont l'ICSP, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), Statistique Canada, Inforoute Santé Canada, l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) et la Fondation canadienne de la recherche sur la santé.

COMMENT FAIRE UNE DEMANDE

L'équipe de recherche doit soumettre une demande d'un maximum de cinq pages dans laquelle elle présente l'approche qui sera utilisée, fondée sur la documentation existante et l'expertise des chercheurs, la méthodologie et le processus qu'elle prévoit utiliser, ainsi que la manière dont elle entrera en contact avec des experts œuvrant dans des organisations internationales. La demande doit aussi inclure de courtes notes biographiques sur les membres de l'équipe et définir leurs responsabilités et leur contribution au projet.

COORDONNÉES

Pour de plus amples renseignements, les candidats peuvent contacter M. Joseph Gebran à l'ICSP (jgebran@cpsI-icsp.ca)

RÉFÉRENCES

Chan A-W, Hrobjartsson A, Hahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. *Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles*. JAMA 2004;291:2457-65.

Graham DJ, Mosholder AD, Gelperin K, Avigan MI. *Pharmacoepidemiology and Risk Management*. Dans : Strom BL, (ed). *Pharmacoepidemiology*. 4^e édition. 2005. New York : John Wiley & Sons; 515-530.

Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. *Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib*. Circulation 2001; 104:2280-2288. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. *Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis*. Lancet 2004; 364:2021-2029.

Kramer JM. *MS for the Participants in the Centers for Education and Research on Therapeutics (CERTs)*. Atelier intitulé : « Managing the Risks of Therapeutic Products: Proceedings of a workshop ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14:619-628.

MacLean CH, Morton SC, Ofman JJ, Roth E, Shekelle PG. *How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis?* J Clin Epidemiol 2003; 56:44-51.

Moher A, Bernstein A. *Registering CIHR-funded randomized clinical trials: a global public good.* CMAJ 2004; 171(7):750-51. « Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors ». Disponible à : http://www.icmje.org/clin_trial.pdf (accédé en mai 2006).

Paterson, M. *Overview of Novel Drug Plan and Drug Regulatory Pharmacovigilance Initiatives in the US, the UK and selected other Jurisdictions*, Document d'information pour le Canadian National Pharmaceuticals Strategy Drug Safety & Effectiveness Working Group, juin 22, 2005,

Simes RJ. *Publication bias: the case for an international registry of clinical trials.* J Clin Oncol 1986;4:1529-41.

The Centers for Education and Research on Therapeutics (CERTs) *Risk Assessment Workshop Participants. Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues.* Pharmacoepidemiology and drug safety 2003; 12:653-662.

Wood AJ, Stein CM, Woosley R. *Making medicines safer: the need for an independent drug safety board.* N Engl J Med 1998; 339:1851-54.