





## REMERCIEMENTS

Le présent document a été écrit par David Garmaise, consultant.

L'auteur tient à remercier les représentants de l'industrie pharmaceutique, les représentants des organisations communautaires et les responsables du gouvernement qui ont collaboré au présent document. Leur nom a été omis parce que certaines personnes interrogées ont demandé l'anonymat.

Les membres du sous-comité du Comité canadien aviseur sur l'accès au traitement de la Direction générale de la protection de la santé ont formulé des observations fort pertinentes pour la rédaction du présent document. Nous tenons à remercier les personnes suivantes :

James Austin  
Louise Binder  
Glen Brown  
Janet Connors  
Glen Hillson  
Randy Jackson  
Rodney Kort  
Christian Laforce  
Tom McAulay  
Greg Robinson

Dans le présent document, le masculin et le féminin sont utilisés de façon interchangeable.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1.0</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	4
<b>2.0</b>	<b>LES ENJEUX CRUCIAUX</b> .....	6
<b>3.0</b>	<b>LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AU CANADA</b> .....	7
<b>4.0</b>	<b>ANALYSE</b> .....	11
4.1	Temps requis par la DGPS pour examiner les présentations de drogues	13
4.2	Retards dans la présentation de drogues nouvelles au Canada .....	19
4.3	Le secret entourant le processus .....	21
<b>5.0</b>	<b>SOLUTIONS POSSIBLES</b> .....	22
5.1	Solutions au temps de traitement requis par la DGPS pour examiner des présentations .....	22
5.2	Solutions aux retards dans la présentation de drogues nouvelles au Canada .....	27
<b>6.0</b>	<b>DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS</b> .....	28
6.1	Efforts internationaux d'harmonisation .....	28
6.2	Annonce récente par la DGPS au sujet des avis de conformité conditionnels .....	28
<b>7.0</b>	<b>AUTRES QUESTIONS</b> .....	31
<b>8.0</b>	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	32
	<b>NOTES EN FIN DE DOCUMENT</b> .....	35
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	38
	ANNEXE A Politique de la DGPS sur l'évaluation prioritaire	
	ANNEXE B Description du processus d'évaluation de drogues au Canada	
	ANNEXE C Propositions de la DGPS pour des modifications au système d'examen des médicaments	
	ANNEXE D Liste des exigences uniquement canadiennes pour une présentation de drogue nouvelle	
	ANNEXE E Politique de la DGPS sur les avis de conformité conditionnels	
	ANNEXE F Organigramme — bureau d'évaluation des produits pharmaceutiques	



## 1.0 INTRODUCTION

Le présent document a été préparé par la Société canadienne du sida (SCS), le Comité canadien aviseur sur l'accès au traitement (CCAAT) et le Réseau communautaire d'info-traitement sida (RCITS). L'objet du document est de passer en revue, du point de vue des personnes atteintes du VIH-sida et des organismes communautaires de lutte contre le VIH-sida, les problèmes relatifs à l'homologation des produits thérapeutiques utilisés dans le traitement du VIH-sida.

Le document met principalement l'accent sur les nouveaux produits pharmaceutiques que les fabricants cherchent à commercialiser au Canada. Il ne traite pas :

- de l'homologation de traitements complémentaires;
- de l'approbation en vue de conduire des essais cliniques;
- de l'approbation pour de nouvelles indications relatives à un produit pharmaceutique déjà sur le marché.

Bien que le document porte avant tout sur les médicaments antiviraux contre le VIH, les problèmes cernés et les solutions proposées sont pertinents pour les médicaments employés pour le traitement de toutes les maladies chroniques et engageant le pronostic vital. La SCS, le CAAT et le RCITS désirent travailler en partenariat avec d'autres organisations de consommateurs pour apporter des améliorations au système de réglementation des médicaments qui pourraient aider les personnes atteintes par tous les groupes de maladie.

Nous présentons un bref aperçu des enjeux cruciaux à la section 2.0, qui sera suivi, à la section 3.0, d'une description du processus d'évaluation actuel des médicaments au Canada puis, à la section 4.0, d'une analyse approfondie des problèmes graves. La section 5.0 explore les solutions possibles. Certains faits nouveaux sont décrits à la section 6.0 et nous abordons brièvement d'autres questions à la section 7.0. Enfin, nous présentons à la section 8.0 des recommandations pour les activités futures en vue de la défense des intérêts. Une série d'annexes complète le document.

Deux des tableaux du présent document renferment des notes explicatives. Des lettres de l'alphabet ont été utilisées pour renvoyer à ces notes. On trouvera par ailleurs des références et des explications supplémentaires se rapportant à certains énoncés du texte dans les notes figurant à la fin du document. Des chiffres ont été utilisés pour renvoyer à ces notes.

## Méthodes

Nous avons eu recours aux méthodes suivantes dans la rédaction du présent document :

- examen des documents d'information pertinents;
- entrevues avec des responsables de la Direction générale de la protection de la santé;
- entrevues avec des représentants de l'industrie pharmaceutique canadienne;
- entrevues avec des militants en faveur de l'accès aux traitements au sein des organismes communautaires.

## Terminologie

Dans la plupart des cas, on utilise le terme « médicament » pour décrire un produit pharmaceutique.

Les sociétés pharmaceutiques sont désignés comme étant les « fabricants ».

Le terme « présentation de drogue nouvelle » est utilisé pour décrire une demande d'approbation en vue de commercialiser un nouveau médicament. (C'est le terme couramment utilisé au Canada, mais d'autres pays peuvent employer un terme différent.)

Le terme « licence » est utilisé pour décrire l'avis officiel émis pour permettre à un fabricant de commercialiser un nouveau médicament. Les pays utilisent des termes différents; au Canada, la licence est un avis de conformité.

Le temps requis pour autoriser un nouveau médicament est calculé en nombre de jours. (C'est la pratique courante au Canada; aux États-Unis, le temps est généralement exprimé en mois.) Les jours sont des jours civils et non des jours ouvrables.

On parle d'évaluation prioritaire pour décrire un processus d'examen accéléré de la présentation de drogue nouvelle (ce terme est d'usage courant au Canada, mais d'autres pays utilisent des termes différents).

## Limites

Le document met principalement l'accent sur les médicaments antiviraux contre le VIH étant donné que la recherche et l'analyse que nous avons effectuées pour les besoins de notre rapport ont révélé que, pour les personnes atteintes du VIH-sida, c'est là que se situent les principaux problèmes.

La plupart du temps, dans l'analyse des questions relatives au processus d'évaluation des médicaments, nous faisons des comparaisons entre le Canada et les États-Unis, ce qui est particulièrement pertinent pour les Canadiens atteints du VIH-sida. Toutefois, les travaux qui seront effectués par la suite sur cette question devraient comporter des comparaisons supplémentaires avec d'autres pays comparables, comme l'Australie et les membres de la Communauté européenne.

## 2.0 LES ENJEUX CRUCIAUX

Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement de l'infection par le VIH en raison du développement de nouvelles classes de médicaments antiviraux et de nouveaux médicaments dans chaque classe, ainsi que par l'utilisation d'un traitement en association. Toutefois, de nombreuses personnes atteintes du VIH-sida qui utilisent un traitement en association ont éprouvé des problèmes de résistance et de baisse de l'efficacité ainsi que des effets secondaires sévères. Il s'ensuit que ces personnes ont besoin de pouvoir modifier la composition du traitement. Or, en raison du nombre limité de médicaments antiviraux actuellement sur le marché, il est de la plus haute importance qu'on mette au point de nouveaux médicaments antiviraux qui seront rapidement mis à la disposition des patients.

L'un des principaux problèmes auxquels font face les personnes atteintes du VIH-sida au Canada est que les médicaments antiviraux contre le VIH sont approuvés au Canada beaucoup plus tard qu'aux États-Unis et que dans de nombreux autres pays. De façon générale, ce retard est attribuable à deux facteurs :

1. Le temps requis par la Direction générale de la protection de la santé du Canada pour examiner les présentations de drogues nouvelles.
2. Les retards dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada.

L'analyse effectuée pour les besoins du présent document porte à croire que le premier facteur — le temps requis pour examiner les présentations de drogues nouvelles — joue un rôle beaucoup plus important que le retard dans le dépôt des présentations de ces nouveaux médicaments. L'analyse a également révélé un troisième problème grave :

3. Le secret entourant le processus d'évaluation des nouveaux médicaments au Canada.

Le secret rend extrêmement difficile de cerner et de résoudre les problèmes ayant trait aux retards dans l'approbation.

Ces trois problèmes graves sont examinés de façon plus approfondie à la section 4.0. Nous décrivons dans un premier temps le processus d'évaluation des médicaments au Canada.

## 3.0 LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AU CANADA<sup>1</sup>

Avant qu'un nouveau médicament puisse être mis en vente au Canada, le fabricant doit déposer une présentation de drogue nouvelle (PDN) auprès de la Direction générale de la protection de la santé (DGPS), une unité de Santé Canada. La DGPS a établi des règles concernant l'information requise et sous quelle forme.

Une PDN doit renfermer cinq éléments :

- Partie I — Fichier maître**
- Partie II — Chimie et fabrication**
- Partie III — Synthèse globale**
- Partie IV — Résumés de section**
- Partie V — Données brutes**

Le tableau I fournit une brève description du contenu informatif de chaque partie :

**Tableau I — Parties de la présentation**

<b>Partie</b>	<b>Information</b>
<b>PARTIE I FICHER MAÎTRE</b>	Documents administratifs et projet de monographie de produit (voir les explications ci-après)
<b>PARTIE II CHIMIE ET FABRICATION</b>	Information sur la chimie et la fabrication de l'ingrédient actif ainsi que sur la forme posologique
<b>PARTIE III SYNTHÈSE GLOBALE</b>	Sommaire des résultats de toutes les études sur les animaux et les êtres humains, renvoyant aux rapports complets des études, comme indiqué à la partie IV
<b>PARTIE IV RÉSUMÉS DE SECTIONS</b>	Descriptions détaillées et résultats de chaque étude disponible menée sur des animaux et des sujets humains
<b>PARTIE V DONNÉES BRUTES</b>	Données brutes à l'appui de l'information de la partie IV et détails des rapports sur les cas cliniques lorsqu'un participant à une étude est

	décédé ou n'a pas terminé l'étude en raison d'effets indésirables
--	---

La monographie de produit, qui constitue un élément de la partie I — Fichier maître, est un document scientifique concis fondé sur des faits décrivant les propriétés du médicament. Elle renferme des renseignements détaillés sur :

- la pharmacologie;
- la toxicologie et la sécurité;
- les indications cliniques;
- la posologie et le mode d'administration;
- toute autre information pertinente nécessaire pour qu'un professionnel de la santé puisse prescrire le médicament de manière appropriée.

La présentation comprend des données sur un certain nombre de personnes ayant participé aux études et est constituée généralement de plus de 100 volumes d'environ 350 pages chacun. Une fois la présentation déposée, la DGPS fait un examen sélectif suivi d'un examen complet.

## **Évaluation prioritaire**

En juin 1992, la DGPS a mis en œuvre une politique d'évaluation prioritaire, modifiée par la suite en décembre 1996, qui vise certains médicaments destinés au traitement d'une maladie grave, engageant le pronostic vital ou d'une maladie fortement débilitante (voir l'annexe A où l'on trouvera une version intégrale de la politique actuelle; voir aussi la section 4.1 où l'on en trouvera une analyse).

Un médicament visé par une évaluation prioritaire fait l'objet de la même vigilance que les autres médicaments, la différence étant que le médicament en question bénéficie d'un traitement préférentiel et gagne des places sur la liste d'attente, c'est-à-dire que la présentation pour approbation de ce médicament est examinée avant celles d'autres médicaments, non prioritaires, qui ont été déposés à une date antérieure.

## **Coûts des présentations**

Les fabricants acquittent des frais pour l'examen de leurs présentations. Pour la présentation de nouveaux médicaments antiviraux contre le VIH, les frais sont de l'ordre de 100 000 \$ à 250 000 \$ en fonction de la complexité de l'examen. La DGPS affirme que ces frais ne couvrent pas tous les coûts de l'examen.

Les montants perçus au cours d'une année financière doivent être dépensés au cours de cet exercice, car ils ne peuvent être reportés à l'exercice suivant.

## Délais de présentation

La DGPS a établi des objectifs selon lesquels, dans le cadre d'une procédure ordinaire, elle doit mener à bien l'examen sélectif des présentations de drogues nouvelles en 45 jours et l'examen complet en 300 jours. Pour une présentation de drogue nouvelle visée par une évaluation prioritaire, les délais restent de 45 jours pour l'examen sélectif mais ils sont ramenés à 180 jours pour l'examen complet. Si l'on observe des lacunes dans la présentation, ces délais peuvent être prolongés de façon appréciable. Le tableau II illustre de façon plus détaillée les objectifs de la DGPS.

**Tableau II — Délais établis par la DGPS pour le traitement des présentations de drogues nouvelles<sup>a</sup>**

Activité	Présentations ordinaires	Présentations prioritaires
EXAMEN SÉLECTIF	45 jours	45 jours
EXAMEN COMPLET	300 jours	180 jours
<b>Total (en l'absence d'insuffisances)</b>	<b>345 jours</b>	<b>225 jours</b>
EN CAS D'INSUFFISANCES, PRÉVOIR :		
Le temps requis pour que le promoteur puisse répondre à l'avis <sup>b</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>
Un examen sélectif complémentaire	45 jours	45 jours
Un examen complet supplémentaire	150 jours	90 jours
<b>Total</b>	<b>jusqu'à 630 jours</b>	<b>jusqu'à 450 jours</b>

Notes :

- <sup>a</sup> Tous les jours indiqués sur ce tableau sont des jours civils (et non des jours ouvrables). Ces délais n'incluent pas non plus le temps nécessaire pour l'examen de l'étiquetage qui requiert un examen final de la monographie de produit et de

l'information figurant sur l'emballage et l'étiquette par un groupe distinct au sein de la DGPS. L'examen de l'étiquetage peut prendre de quelques jours à quelques mois. Pour les présentations prioritaires, la durée de l'examen de l'étiquetage est généralement ramenée à quelques jours.

- <sup>b</sup> La DGPS peut délivrer un avis d'insuffisance ou un avis de non-conformité. L'avis d'insuffisance est délivré au cours du processus d'examen alors que l'avis de non-conformité est délivré à la fin du processus d'examen. La DGPS peut également délivrer une demande d'éclaircissements à tout moment au cours de l'examen. Les promoteurs disposent de 15 jours pour répondre à une demande d'éclaircissements. Toutefois, théoriquement, le temps requis ne dépasse pas les délais indiqués dans le tableau ci-dessus.
- <sup>c</sup> Les promoteurs peuvent répondre avant que 90 jours ne se soient écoulés. Dans un sondage mené en 1996, l'Association canadienne de l'industrie du médicament (ACIM) a découvert que le délai moyen de réponse des promoteurs était de 72 jours pour les présentations ordinaires et de zéro à trois jours pour les présentations prioritaires.

On trouvera une description plus complète du processus d'examen des médicaments au Canada à l'annexe B.

La DGPS a présenté pour étude certains changements qu'elle envisage d'apporter au processus d'examen des médicaments. Nous n'en n'avons pas tenu compte dans le présent document car nous ne savons pas avec certitude quand ces changements seront introduits ni même s'ils le seront. Toutefois, un sommaire des changements proposés est présenté à l'annexe C.

Le service de la DGPS qui examine les présentations de drogues nouvelles est le Bureau de l'évaluation pharmaceutique, qui fait partie du Programme des produits thérapeutiques. On trouvera à l'annexe F un ordinogramme du Bureau.

## 4.0 ANALYSE

Dans la présente section, nous analysons plus en détail les trois enjeux cruciaux mis en évidence à la section 2.0

La plus grande partie de l'analyse s'appuie sur l'information figurant au tableau III de la page suivante. Le tableau III indique les dates de dépôt ainsi que les dates et les délais d'approbation pour tous les médicaments antiviraux contre le VIH présentés à la DGPS et à la Federal Drug Administration (FDA) des États-Unis depuis 1995. On y précise également si ces médicaments ont fait l'objet d'une évaluation prioritaire.

**Tableau III — Dates de dépôt des présentations auprès de la DGPS et de la FDA, dates d’approbation et évaluation prioritaire pour les différents médicaments antiviraux approuvés depuis 1995<sup>2</sup>**

Médicament	Fabricant	Organisme de réglementation	Traitement prioritaire	Date de dépôt de la PDN	Date d’approbation pour la commercialisation	Temps requis pour l’approbation
Stavudine (d4T) (Zerit)	Bristol Myers Squibb	DGPS	NON	93-12-01	96-03-26	845 jours
		FDA	OUI	93-11-14	94-05-14	181 jours
Lamivudine (3TC) Epivir	Biochem Pharma	DGPS	OUI	95-06-29	95-12-12	166 jours
		FDA	OUI	95-06-29	95-11-20	144 jours
Saquinavir (Invirase)	Hoffman-La Roche	DGPS	OUI	95-09-19	96-03-22	185 jours
		FDA	OUI	95-08-13	95-12-06	115 jours
Ritonavir (Norvir)	Abbott	DGPS	OUI	96-02-06	96-08-14	189 jours
		FDA	OUI	95-12-21	96-03-01	71 jours
Indinavir (Crixivan)	Merck Frosst	DGPS	OUI	96-02-03	96-09-13	222 jours
		FDA	OUI	96-01-31	96-03-13	42 jours
Nevirapine (Viramune)	Boehringer Ingelheim	DGPS	NON <sup>a</sup>	96-06-12	NEA	
		FDA	OUI	96-02-23	96-06-21	119 jours
Delavirdine (Rescriptor)	Pharmacia & Upjohn	DGPS	NON	96-12-13	98-07-22	586 jours
		FDA	OUI	6-07-15	97-04-04	263 jours
Nelfinavir (Viracept)	Agouron	DGPS	NON	97-03-15 <sup>b</sup>	98-08-11	514 jours
		FDA	OUI	96-12-26	97-03-14	78 jours
Combivir <sup>c</sup>	Glaxo-Wellcome	DGPS	NON	97-08-08	NEA	
		FDA	OUI	97-06-01	97-09-26	117 jours
Saquinavir (Fortovase) <sup>d</sup>	Hoffman-La Roche	DGPS	NON	97-05-09	NEA	
		FDA	OUI	97-05-09	97-11-07	182 jours

NEA : Non encore approuvé

<sup>a</sup> La nevirapine devait au départ faire l’objet d’une évaluation prioritaire, mais par la suite son statut a été modifié.

- b Le jour du mois est approximatif.
- c Le combivir est une association de zidovudine et de lamuvidine que les patients ont plus de facilité à prendre que les deux médicaments administrés séparément.
- d Mêmes ingrédients que le saquinavir (Invirase), mais sous une forme différente qui est plus biodisponible.

## 4.1 Temps requis par la DGPS pour examiner les présentations de drogues

La DGPS prend beaucoup plus de temps pour examiner les présentations de drogues nouvelles que les organismes responsables de nombreux autres pays, en particulier les États-Unis. Cela est vrai pour tous les médicaments, y compris les médicaments contre le VIH.<sup>3</sup>

En ce qui a trait aux médicaments antiviraux contre le VIH, une analyse de l'information du tableau III révèle trois faits significatifs :

1. Le temps moyen requis pour l'approbation est nettement plus long à la DGPS qu'à la FDA.
2. Il y a plusieurs drogues qui ont été approuvées il y a plusieurs mois déjà par la FDA et qui n'ont pas encore été autorisées par la DGPS.
3. Bien que tous les médicaments aient fait l'objet d'une évaluation prioritaire par la FDA, la DGPS n'a accordé ce statut qu'à la moitié d'entre eux.

Les délais moyens d'approbation de médicaments antiviraux contre le VIH, au cours des années civiles 1995 et 1996, ont été de 191 jours à la DGPS, et de 93 jours à la FDA. Par conséquent, pour les médicaments approuvés au cours de ces deux années, la DGPS a mis plus de deux fois plus de temps que la FDA à traiter les présentations. Les médicaments approuvés par la DGPS et la FDA en 1995 et 1996 sont la lamuvidine, le saquinavir (Invirase), le ritonavir et l'indinavir. Tous ces médicaments ont bénéficié d'une évaluation prioritaire à la fois à la DGPS et à la FDA. Nous n'avons pas inclus dans notre analyse les médicaments approuvés avant 1995 étant donné qu'ils ne nous ont pas paru suffisamment d'actualité pour être pertinents.

Depuis 1996, la DGPS n'a approuvé que deux médicaments antiviraux contre le VIH — la delavirdine et le nelfinavir. La delavirdine a fait l'objet d'une autorisation conditionnelle par la DGPS le 22 juillet 1998, 586 jours après le dépôt de la présentation. Il a fallu 263 jours à la FDA pour approuver la delavirdine, c'est-à-dire moins de la moitié du temps pris par la DGPS. Le nelfinavir a été approuvé par la DGPS le 11 août 1998, soit 514 jours après le dépôt de la présentation. Pour sa part, la FDA n'a mis que 78 jours pour approuver le nelfinavir, soit moins d'un sixième du temps requis par la DGPS. Ni la delavirdine, ni le nelfinavir n'ont bénéficié d'une évaluation prioritaire au Canada.

Trois médicaments antiviraux ont été approuvés par la FDA alors qu'on attend encore l'approbation de la DGPS. Ils figurent sur la liste du tableau IV. Le plus ancien de ces médicaments a été approuvé par la FDA il y a plus de deux ans et le plus récent il y a plus de huit mois. Aucun de ces médicaments n'a bénéficié d'une évaluation prioritaire au Canada. (Un des médicaments, la nevirapine, devait faire l'objet d'une évaluation prioritaire, mais ce statut a été plus tard modifié.) Comme ces médicaments n'ont pas encore été approuvés par la DGPS, il n'est pas encore possible de comparer le temps d'approbation entre la DGPS et la FDA. Néanmoins, le tableau V donne certaines informations pertinentes.

**Tableau IV — Médicaments antiviraux approuvés par la FDA mais non encore approuvés par la DGPS**

Médicament	Date d'approbation par la FDA
Nevirapine (Viramune)	96-06-21
Combivir	97-09-26
Saquinavir (Fortovase)	97-11-07

**Tableau V — Temps requis pour l'approbation des médicaments approuvés par la FDA mais non encore approuvés par la DGPS : Comparaison au 31 août 1998**

Médicament	Temps requis pour l'approbation par la FDA	Temps écoulé depuis la présentation de drogue nouvelle à la DGPS
Nevirapine (Viramune)	119 jours	809 jours et plus
Combivir	117 jours	388 jours et plus
Saquinavir (Fortovase)	182 jours	479 jours et plus

Le temps moyen requis pour l'approbation de ces médicaments par la FDA a été de 139 jours. Si la DGPS avait approuvé tous ces médicaments pour le 31 août 1998, le temps moyen d'approbation aurait été de 559 jours, soit plus de quatre fois le temps

requis par la FDA, ce qui indique que les choses ne s'améliorent pas. Au contraire, le problème s'aggrave.

Cela fait 809 jours que la nevirapine est à l'étude à la DGPS. Il a fallu 119 jours à la FDA pour approuver ce médicament. L'Union européenne a approuvé le médicament en 250 jours et l'Australie en 275 jours. Le fait que la nevirapine n'a pas été approuvée par la DGPS est particulièrement ennuyeux étant donné que c'est le premier médicament d'une nouvelle classe, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la DGPS a établi des délais pour l'examen des présentations de drogues nouvelles qu'elle se révèle incapable de respecter. (La FDA a des délais d'examens similaires à ceux de la DGPS<sup>4</sup>, mais, alors que dans le cas de la DGPS, ces délais ne sont que des objectifs, pour la FDA ce sont des engagements rigoureux à l'égard du Congrès américain en contrepartie de l'autorisation de mettre en œuvre un système de recouvrement des coûts auprès des utilisateurs.)

À un moment donné, la DGPS avait affirmé qu'elle réduirait les frais qu'elle facture pour les examens des médicaments si elle ne respectait pas ses délais. La Direction a en fait rédigé un projet de règlement à cette fin, mais ce règlement n'a jamais été officiellement adopté<sup>5</sup>.

Deux conclusions complémentaires peuvent être dégagées des données présentées dans le présent document :

- 1. Lorsque la DGPS et la FDA accordent un statut d'évaluation prioritaire aux présentations de drogues nouvelles visant des médicaments antiviraux contre le VIH, la DGPS prend beaucoup plus de temps pour s'acquitter de sa tâche (plus de deux fois plus de temps).**
- 2. Lorsque la FDA accorde un statut d'évaluation prioritaire aux présentations de drogues nouvelles visant des médicaments antiviraux contre le VIH, mais que la DGPS n'accorde pas ce statut, celle-ci prend beaucoup plus de temps pour examiner les présentations, et l'écart se creuse de façon considérable (jusqu'à quatre fois plus de temps).**

On peut donc conclure que la décision de la DGPS de ne pas accorder un statut d'évaluation prioritaire est un facteur qui contribue fortement à l'allongement du processus d'examen des présentations de drogues nouvelles visant les médicaments antiviraux contre le VIH.

## Politique d'évaluation prioritaire de la DGPS

La politique d'évaluation prioritaire de la DGPS a été modifiée en décembre 1996. Les fabricants ont demandé qu'on accorde un statut d'évaluation prioritaire à tous les médicaments antiviraux contre le VIH présentés depuis cette date, mais aucun n'a jusqu'à ce jour bénéficié d'une évaluation prioritaire. Au cours de la même période, tous les médicaments antiviraux contre le VIH présentés à la FDA ont fait l'objet d'une évaluation prioritaire.

La politique de la DGPS est d'accepter qu'une évaluation prioritaire soit accordée aux drogues devant servir à traiter

une maladie grave ou une maladie fortement débilitante ou une condition pour laquelle il existe des preuves cliniques établissant que le médicament offre :

- un mode de traitement, de prévention ou de diagnostic d'une maladie ou d'une condition pour laquelle aucun médicament n'est actuellement commercialisé au Canada; ou
- une efficacité significativement améliorée ou un risque significativement réduit par rapport aux traitements existants, aux mesures préventives ou aux agents de diagnostic en usage pour une maladie ou une condition qui n'est pas traitée convenablement par un médicament commercialisé au Canada<sup>6</sup>.

La politique de la FDA énonce que

Le secrétaire [des services de santé et des services sociaux] doit, à la demande du promoteur d'un nouveau médicament, faciliter le développement et accélérer l'examen de ce médicament s'il est destiné au traitement d'une maladie grave engageant le pronostic vital et s'il offre la possibilité de répondre à des besoins médicaux non satisfaits visant ce genre de maladie [...]

Le secrétaire peut approuver les demandes d'examen accéléré d'un produit une fois qu'il a déterminé que le produit a un effet sur un résultat clinique ou un marqueur de substitution qui est raisonnablement susceptible de prédire des avantages cliniques<sup>7</sup>.

On observe une différence importante dans la formulation. La politique de la DGPS exige que le médicament offre « potentiellement une efficacité notablement améliorée

ou un risque notablement réduit par rapport aux traitements en usage » alors que la politique de la FDA exige simplement que le médicament « offre la possibilité de répondre à des besoins médicaux non satisfaits » (C'est nous qui soulignons). Cette distinction est particulièrement importante dans le cas des médicaments contre le VIH où pratiquement tout nouveau traitement crédible peut combler des besoins médicaux non comblés pour la simple raison qu'il offre une nouvelle option. La formulation de la politique de la DGPS, par conséquent, peut expliquer pourquoi peu de médicaments antiviraux contre le VIH ont récemment bénéficié d'une évaluation prioritaire au Canada.

(Bien que la politique de la FDA mentionne des effets sur « un résultat clinique ou un marqueur de substitution », en pratique, la décision de la FDA de procéder à une évaluation prioritaire se fonde exclusivement sur les marqueurs de substitution<sup>8</sup>.)

## **Autres facteurs**

Quels sont les autres facteurs qui expliquent les retards dans l'approbation des présentations de drogues nouvelles à la DGPS? Plusieurs explications possibles ont été avancées par les représentants de l'industrie pharmaceutique et des organismes communautaires interrogés au cours des recherches pour les besoins du présent document :

- La DGPS n'a pas suffisamment de ressources pour l'examen des présentations de drogues nouvelles. La plupart des représentants de l'industrie pharmaceutique interrogés dans le cadre de notre étude ont mentionné l'absence de ressources à la DGPS comme étant la principale cause des retards touchant la commercialisation des médicaments antiviraux contre le VIH au Canada. L'un d'entre eux a fait valoir que le Programme des produits thérapeutiques, c'est-à-dire le service de la DGPS qui effectue l'examen des médicaments, dispose d'environ 550 années-personnes. Or, le service correspondant de la FDA dispose d'environ 1 763 années-personnes<sup>9</sup> (ratio de moins d'un tiers). On appelle année-personne ce qui correspond au financement d'un poste pendant une année complète.
- Le personnel de la DGPS chargé de l'examen des présentations de drogues nouvelles ne possède pas suffisamment de spécialistes. Le principal problème est l'absence de scientifiques qualifiés.
- Le personnel de la DGPS n'est pas très efficace et la gestion de la DGPS n'est pas bien organisée. Par exemple :

- La DGPS confie à différents employés la tâche de travailler sur le dossier d'un médicament au cours de l'examen de ce médicament, alors qu'à la FDA les dossiers sont gérés par les mêmes personnes tout au long de l'examen. Ce manque de continuité à la DGPS est inefficace et crée du travail supplémentaire.
- Alors que la FDA mène généralement de front les différents volets de l'examen (clinique, chimie et fabrication, étiquetage) la DGPS accomplit ces fonctions l'une après l'autre.
- La FDA préconise et facilite un dialogue permanent et une concertation avec les fabricants tout au long du processus d'examen, alors que c'est rarement le cas à la DGPS.

Au cours du processus d'examen, l'inefficacité et les problèmes administratifs et méthodologiques sont à l'origine d'une perte de temps considérable alors que ce temps devrait être consacré à la science. Pour l'examen d'un médicament, le volet scientifique en soi ne devrait pas prendre plus de 80 à 100 jours.

- À la différence de la FDA, la DGPS n'autorise pas les examens graduels. Un examen graduel signifie que le fabricant peut présenter des données partielles avant la date de dépôt officiel de présentation d'une drogue nouvelle. De façon générale, ces données sont présentées dès qu'elles sont accessibles, ce qui donne à l'organisme chargé de l'examen la possibilité de prendre de l'avance.
- La DGPS ne fait pas d'examens mixtes avec d'autres organismes de réglementation. Plusieurs des personnes interrogées dans le cadre de notre rapport ont émis l'hypothèse que la DGPS n'était pas en mesure de négocier davantage d'examens mixtes parce que les autres organismes de réglementation considèrent que la collaboration avec la DGPS les ralentirait.
- La DGPS n'accorde pas autant de poids que la FDA aux données des marqueurs de substitution<sup>10</sup>, ce qui pose un problème pour les médicaments antiviraux contre le VIH puisque les présentations de la plupart de ces médicaments ne renferment que des données sur les marqueurs de substitution. (Il y avait divergence d'opinion sur ce point entre les représentants de l'industrie pharmaceutique interrogés pour les besoins de notre étude. Certains ont déclaré que la DGPS n'accepte pas les données sur les marqueurs de substitution, mais seulement les données sur les résultats cliniques. D'autres ont déclaré que la DGPS accepte des données sur les marqueurs

de substitution dans le cas des présentations faisant l'objet d'une évaluation prioritaire.)

## 4.2 Retards dans la présentation de drogues nouvelles au Canada

Les renseignements dans le Tableau III permettent de comparer les dates de dépôt à la FDA et à la DGPS pour les nouveaux médicaments antiviraux contre le VIH. Le Tableau VI présente un sommaire de l'information pertinente.

**Tableau VI Dates de dépôt pour les médicaments antiviraux contre le VIH: Comparaison entre la FDA et la DGPS**

Médicament	Date de dépôt à la FDA	Date de dépôt à la DGPS	Écart
Stavudine (Zerit)	93-12-28	94-01-13	16 jours
Saquinavir (Invirase)	95-08-31	95-09-19	19 jours
Ritonavir (Norvir)	95-12-21	96-02-06	47 jours
Indinavir (Crixivan)	96-01-31	96-02-23	23 jours
Lamuidine (Epivir)	95-06-06	95-06-20	14 jours
Nevirapine (Viramune)	96-02-23	96-06-12	110 jours
Delavirdine (Rescriptor)	96-07-15	96-12-13	151 jours
Nelfinavir (Viracept)	96-12-26	97-03-15	79 jours
Combivir	97-05-01	97-08-08	99 jours
Saquinavir (Fortovase)	97-05-09	97-05-09	0 jours

Les retards dans le dépôt à la DGPS variaient de 0 à 151 jours; la moyenne était de 56 jours.

Certains dirigeants de Santé Canada ont suggéré qu'une partie de ces retards, sinon tous, découlent du fait que le marché canadien est plus petit que le marché américain et que les fabricants n'agissent donc pas aussi rapidement qu'ils le pourraient pour déposer au Canada. Bien qu'il ne soit pas possible de dire catégoriquement que la taille du marché canadien n'est pas un facteur, il est plus plausible d'admettre que les retards découlent de l'exigence qu'une partie clé de la présentation de drogue nouvelle doit être dans un format unique à la DGPS.

Auparavant, la DGPS exigeait que toute la présentation soit conforme au format qu'elle prescrit. Au cours des dernières années, elle a accepté des présentations utilisant le même format que la FDA, à quelques exceptions près. La principale est la Partie III — la Synthèse globale. (voir la section 3.0 pour une description du contenu de la Synthèse globale.) La Synthèse globale doit encore être présentée en respectant le format de la DGPS. De plus, la DGPS exige que la Synthèse globale comprenne des références exhaustives pour le reste de la présentation. Les fabricants doivent donc consacrer beaucoup de temps à la préparation du Sommaire global et faire les ajustements nécessaires aux autres parties de la présentation pour compléter les renvois. En 1992, dans son examen du système canadien d'évaluation des médicaments, Denis Gagnon disait que la Synthèse globale est une exigence strictement canadienne qui peut ajouter jusqu'à trois à quatre mois au temps requis pour préparer une présentation<sup>11</sup>.

(Bien que la Synthèse globale soit la principale exception, il y a d'autres parties de la présentation qui doivent respecter le format de la DGPS. (Voir l'Annexe D pour une liste complète des exigences strictement canadiennes pour la présentation d'une drogue nouvelle.)

En plus d'exiger son propre format, la DGPS exige que la Synthèse globale soit présenté sur fichier WordPerfect, alors que la FDA et la plupart des autres organismes de réglementation (sinon tous) utilisent les fichiers Word. La traduction des nombreux tableaux complexes d'un logiciel à l'autre peut prendre beaucoup de temps.

Il semble que les grands fabricants peuvent plus facilement minimiser les écarts entre les dates de dépôt que les petits parce qu'ils ont plus de ressources à consacrer à la préparation d'une présentation selon le format exigé par la DGPS.

On peut tirer deux conclusions de cette partie de la discussion :

- 1. Les retards dans les dépôts à la DGPS ne sont pas un problème aussi important que le temps nécessaire pour que la DGPS examine les présentations.**
- 2. L'explication la plus plausible pour ces retards est l'exigence, de la part de la DGPS, que la Synthèse globale soit dans un format unique au Canada.**

### 4.3 Le secret entourant le processus

Dans le milieu actuel, il est très difficile d'arriver au fond du problème en ce qui a trait au processus d'évaluation des médicaments à cause du culte du secret pratiqué par la DGPS. Les représentants des organismes communautaires et de l'industrie pharmaceutique étaient unanimes à soulever cette question, qu'ils considèrent comme étant d'une importance majeure.

La DGPS a dit que toute l'information reliée à l'examen d'une présentation de drogue nouvelle est confidentielle et protégée par les droits à la protection des renseignements du fabricant. C'est pour cette raison que la DGPS ne veut pas discuter des détails d'une présentation de drogue nouvelle avec une tierce partie. Les représentants des organismes communautaires qui tentent de comprendre ces questions trouvent cela frustrant. Mais même les représentants de l'industrie pharmaceutique se plaignent du manque de transparence de la DGPS lorsqu'il s'agit d'obtenir de l'information au sujet du statut de leurs propres présentations. Un représentant a dit que sa compagnie avait demandé un examen simultané (avec un organisme de réglementation des médicaments dans un autre pays) et qu'on avait refusé sans donner de raison.

Pour sa part, la FDA a des audiences publiques pour toutes les présentations de drogue nouvelle où le public a non seulement l'occasion de s'exprimer, mais où l'examen, les délibérations et l'évaluation du médicament (y compris les commentaires particuliers des membres du jury) sont du domaine public. La plupart des données examinées au cours de ces audiences publiques sont déjà du domaine public. Lorsque des données non publiées sont sous embargo, on examine plutôt des sommaires des données<sup>12</sup>.

## 5.0 SOLUTIONS POSSIBLES

Dans cette section, un certain nombre de solutions sont décrites et examinées.

### 5.1 Solutions au temps de traitement requis par la DGPS pour examiner des présentations

#### **RÉVISER LA POLITIQUE D'ÉVALUATION PRIORITAIRE POUR QUE TOUS LES MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VIH SOIENT COMPRIS**

---

Tous les médicaments antiviraux contre le VIH devraient faire l'objet d'une évaluation prioritaire parce qu'ils offrent aux consommateurs de nouvelles possibilités de traitement en association. On pourrait atteindre ce résultat en faisant en sorte que la DGPS adopte l'énoncé de la FDA pour la politique d'évaluation prioritaire et qu'elle l'interprète de la même façon que la FDA.

Il est possible que la DGPS n'accorde pas l'évaluation prioritaire à tous les médicaments antiviraux contre le VIH parce que ses ressources ne sont pas adéquates. On pourrait s'inquiéter du fait que si les préposés accordent beaucoup de temps aux évaluations prioritaires il n'y aura pas assez de ressources pour que les autres examens respectent les échéanciers. Une partie de la solution à ce problème pourrait être d'augmenter les ressources (voir ci-dessous).

#### **RATIONALISER LES MÉTHODES ADMINISTRATIVES**

---

L'élimination de certaines inefficacités et l'amélioration de la gestion du Programme des produits thérapeutiques devraient entraîner une amélioration des temps d'examen. Par exemple, la DGPS pourrait envisager les possibilités suivantes :

- que le même groupe de personnes suive les dossiers d'un médicament au fil des étapes d'examen de ce médicament;
- que les différentes composantes d'un examen (clinique, chimie et fabrication, étiquetage) soient faites en parallèle plutôt que de façon séquentielle; et
- qu'on encourage et qu'on facilite un dialogue amical avec les fabricants tout au long du processus d'examen.

## **ACCROÎTRE LES RESSOURCES ACCORDÉES À L'EXAMEN DES MÉDICAMENTS PRESCRITS AUX PERSONNES**

---

La DGPS a moins du tiers des ressources de la FDA mais la charge de travail des deux organismes est sensiblement la même. Une augmentation des ressources de la DGPS devrait entraîner des examens plus rapides si le personnel additionnel à les compétences pour faire le travail nécessaire.

## **MODIFIER LES PROCÉDURES COMPTABLES POUR PERMETTRE LE REPORT DES DROITS NON UTILISÉS À L'ANNÉE SUIVANTE**

---

À l'heure actuelle, les droits non utilisés dans une année financière ne peuvent pas être reportés à l'année suivante. Une modification aux procédures comptables permettant un tel report augmenterait les ressources à la disposition de la DGPS.

## **VISER À PLUS DE TRANSPARENCE**

---

Plus de transparence à la DGPS aiderait les personnes à mieux comprendre les problèmes liés au processus d'examen des médicaments et mènerait à une plus grande obligation de rendre compte. Il serait également utile que la DGPS établisse un mécanisme qui permettrait l'apport des consommateurs pendant le processus d'examen des médicaments.

## **ADOPTER UNE POLITIQUE D'EXAMENS EN PARALLÈLE**

---

Il a été démontré que les examens en parallèle réduisent le temps nécessaire pour amener un médicament sur le marché aux États-Unis. Logiquement, une telle politique serait avantageuse pour le Canada aussi. Le fait que la DGPS n'ait pas adopté une telle politique est peut-être lié à l'insuffisance de ses ressources.

## **TRANSFORMER LES DATES CIBLES DES ÉVALUATIONS ACTUELLES EN ENGAGEMENTS FERMES ET CRÉER UN MÉCANISME QUI ASSURERAIT LE RESPECT DES DÉLAIS**

---

La DGPS a fixé des dates cibles pour l'évaluation prioritaire et ordinaire de présentations de drogues nouvelles mais il semble qu'elles sont rarement respectées. La DGPS devrait adopter la pratique de la FDA (et d'autres organismes de réglementation) et transformer ces cibles en engagements fermes. La DGPS devrait aussi créer un mécanisme pour assurer le respect de délais.

## ÉMETTRE DES AVIS DE CONFORMITÉ CONDITIONNELS

---

Une politique d'émission d'avis de conformité conditionnels pourrait permettre la commercialisation d'un médicament plus rapidement, compte tenu des détails de la politique et de certains facteurs externes. (La DGPS a annoncé une telle politique récemment; on en discute dans la section 6.0.)

La raison d'être des avis de conformité conditionnels pourrait être décrite de la façon suivante. On peut accorder un avis de conformité conditionnel pour un nouveau médicament pour le traitement de maladie graves ou engageant le pronostic vital lorsqu'il y a des avantages cliniques mais que l'information sur l'efficacité n'est pas complète (selon les normes habituelles de l'examen des médicaments). Par exemple, il est possible qu'après un certain nombre d'essais cliniques un médicament s'est montré sans danger et assez efficace pour permettre une approbation conditionnelle. Une des exigences de l'avis de conformité conditionnel serait que le fabricant continue de tester le médicament dans des essais cliniques. L'approbation complète serait accordée à la fin des essais cliniques additionnels, une fois que toutes les données auraient été examinées, et si les avantages continuent d'être supérieurs aux risques. S'il y avait en aucun temps de sérieuses réactions adverses au médicament et que les risques étaient jugés plus élevés que les avantages, l'approbation conditionnelle (ou même l'approbation complète) pourrait être retirée.

La FDA accorde déjà des avis de conformité conditionnels dans le cadre de son système d'évaluation prioritaire. Une partie de la politique d'examen prioritaire de la FDA énonce que :

L'approbation accélérée d'un produit peut être sujette à l'exigence [...] que le promoteur mène des études pour valider les marqueurs de substitution ou confirmer d'une autre façon les résultats cliniques<sup>15</sup>.

Si en adoptant une politique d'avis de conformité conditionnels semblable à celle décrite ci-haut, la DGPS pouvait réduire le temps nécessaire pour faire l'examen d'une présentation de drogue nouvelle, il se peut qu'un médicament soit commercialisé plus rapidement. Pour être efficace, une telle politique devrait fournir des délais. De plus, l'examen devrait être fondé sur des « besoins médicaux non satisfaits » et il faudrait fournir des ressources adéquates et appropriées pour compléter l'examen.

Il y a une autre forme d'avis de conformité conditionnel en Allemagne, où l'approbation conditionnelle est accordée pour un médicament pour le traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital dès qu'il est approuvé par la FDA, sans

attendre que le processus d'examen ordinaire de la Communauté européenne soit terminé. À ce moment, on accorde l'approbation complète<sup>16</sup>. Si la DGPS adoptait une politique semblable, le médicament serait commercialisé beaucoup plus rapidement.

Cependant, il n'est pas évident que les médicaments pour lesquels on accorderait des avis de conformité conditionnels se rendraient plus rapidement aux personnes atteintes du VIH-sida. Le problème est que ces médicaments sont très dispendieux et que la plupart des personnes atteintes du VIH-sida ne peuvent pas se les permettre. Pour les personnes qui n'ont pas d'assurance-médicament privée, les provinces et les territoires payent présentement la totalité ou la plupart des coûts de la majorité des médicaments antiviraux contre le VIH présentement disponibles au Canada. (La situation varie selon les juridictions.) À chaque fois qu'un nouveau médicament antiviral est licencié, il faut convaincre les provinces et les territoires de défrayer les coûts. Habituellement, dans le cadre de ce processus, il faut convaincre les provinces et les territoires d'inscrire le nouveau médicament sur le formulaire des pharmaciens. De plus, les plans privés ne couvrent habituellement que les médicaments qui sont sur les formulaires provinciaux. Il y a un risque que les provinces décident de ne pas inscrire le nouveau médicament ayant reçu un avis de conformité conditionnel sur le formulaire des pharmaciens. Elles pourraient insister pour attendre que le médicament soit complètement approuvé. Advenant cela, une politique d'avis de conformité conditionnels pourrait être au détriment de la plupart des personnes atteintes du VIH-sida parce qu'ils ne pourraient pas se payer le médicament. Il est également possible qu'une fois que leurs médicaments auraient reçu leur avis de conformité conditionnel, les fabricants mettraient fin aux programmes d'accès humanitaire, ce qui restreindrait celui-ci encore davantage.

## **CRÉER UN ORGANISME INDÉPENDANT POUR L'EXAMEN DES DROGUES AU CANADA**

---

C'était une des recommandations du rapport Gagnon et elle a été mentionnée comme une solution possible par certains représentants de l'industrie pharmaceutique interviewés dans le cadre du présent document. La justification est qu'un organisme indépendant ou une société de la couronne serait moins bureaucratique qu'une unité dans un ministère gouvernemental, serait moins engagé dans des questions politiques et serait plus en mesure d'embaucher des personnes hautement qualifiées. Le Royaume-Uni et la Suède ont déjà des organismes indépendants; l'Australie et le Japon s'engagent dans cette voie<sup>17</sup>. Savoir si un organisme indépendant améliorerait les choses au Canada dépend de la façon de le structurer, mais c'est une solution qui mérite d'être explorée.

## **TRAVAILLER À CRÉER UN SYSTÈME GLOBAL D'EXAMEN DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS**

---

En vertu de ce scénario, il y aurait un système global unique pour l'examen des nouveaux médicaments. Tous les pays y souscriraient (et le financeraient), peut être, sous l'égide des Nations unies ou de l'Organisation mondiale de la santé. Bien qu'il n'ait pas été possible d'analyser ce scénario en détail dans le cadre du présent travail, il s'agit évidemment (au mieux) d'une solution à long terme.

## **CHERCHER D'AUTRES SOLUTIONS NOVATRICES**

---

Si la DGPS veut réellement améliorer ses temps d'examen, elle devrait examiner ce qui se fait dans d'autres pays. Voici deux exemples :

- L'organisme de réglementation en Australie, la Therapeutics Goods Administration (TGA), a dressé une liste de sept grand pays industrialisés; si un médicament présenté à la TGA a déjà été approuvé par deux des pays sur cette liste, la TGA réduit son temps cible d'examen de 50 p. 100<sup>13</sup>.
- L'organisme de réglementation de la Suède est plus petit que la DGPS et approuve pourtant de nouveaux médicaments en moins que la moitié du temps pris par la DGPS<sup>14</sup>.

## **AVOIR PLUS D'EXAMENS MIXTES AVEC D'AUTRES ORGANISMES DE RÉGLEMENTATION**

---

Dans le cadre d'un examen mixte, deux organismes de réglementation examinent une présentation ensemble en se partageant le travail. La DGPS et la FDA ont fait des examens mixtes par le passé. Le médicament antiviral contre le VIH ddI a fait l'objet d'un examen mixte et a été approuvé par les deux pays en 1991, avec une journée d'écart. Le médicament VIH Mepron a aussi fait l'objet d'un examen mixte. Il devrait y avoir plus d'examens mixtes pour accélérer le processus à la DGPS. Il est possible, cependant, que d'autres organismes de réglementation ne veuillent pas songer à des examens mixtes avant que la DGPS ne rationalise son administration ou augmente ses ressources.

## **PARTAGER PLUS D'INFORMATION AVEC LES AUTRES ORGANISMES DE RÉGLEMENTATION**

---

Des données montrent que la DGPS partage déjà de l'information (tels que les rapports d'évaluation d'un sous-ensemble de données inclus dans la présentation de drogues nouvelles) avec d'autres organismes de réglementation, au cours de l'examen de la présentation d'une drogue nouvelle. Les personnes interviewées pour la présente étude semblaient partagées sur la question, à savoir si cela se faisait assez souvent ou devrait se faire plus souvent.

## **ÉLIMINER NOTRE SYSTÈME D'EXAMEN DES MÉDICAMENTS ET SE FIER PLUTÔT À D'AUTRES PAYS**

---

En théorie, le Canada pourrait cesser d'examiner de nouveaux médicaments et se fier plutôt au travail d'autres organismes comme la FDA. En vertu de ce scénario, une fois que la FDA approuve un médicament, il est automatiquement approuvé au Canada. Certains pays plus petits fonctionnent de cette façon. Toutefois, cette option ne jouit pas d'un appui général. Le Canada ne serait pas prêt à l'adopter pour des raisons de souveraineté et aussi parce qu'il croit qu'en tant que pays développé il devrait contribuer à l'examen de nouveaux médicaments à l'échelle internationale.

## **5.2 Solutions aux retards dans la présentation de drogues nouvelles au Canada**

### **ACCEPTER QUE L'INFORMATION COMPRISE DANS LA SYNTHÈSE GLOBALE SOIT DANS LE FORMAT UTILISÉ PAR LA FDA**

---

Lorsqu'ils font une présentation de drogue nouvelle à la DGPS, les fabricants peuvent utiliser le même format que pour leur présentation à la FDA, à quelques exceptions près, notamment la Partie III, la Synthèse globale. Cette exception est la principale raison pour les retards dans le dépôt de présentations de drogues nouvelles. Si la DGPS acceptait la présentation complète dans le format de la FDA, les retards devraient à toutes fins utiles disparaître.

### **ACCEPTER QUE LA SYNTHÈSE GLOBALE SOIT SUR FICHIER WORD PLUTÔT QUE WORDPERFECT**

---

Cela contribuerait également à l'élimination des retards dans le dépôt.

## 6.0 DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS

### 6.1 Efforts internationaux d'harmonisation

Au cours des dernières années la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) étudie des façons d'harmoniser le processus d'examen des médicaments au niveau international. Le Canada est un observateur aux réunions de la CIH. Il y a eu quatre réunions et le travail se poursuit. Ces réunions ont déjà aboutit à des ententes sur le genre d'études à inclure dans toute présentation de drogue nouvelle et sur le format à utiliser pour les renseignements techniques. Le Canada semble respecter les ententes conclues à ces réunions. Le fait que le Canada n'a qu'un statut d'observateur ne semble pas poser de problème; en fait, le Canada participe à plusieurs groupes d'étude de la CIH et contribue beaucoup aux discussions.<sup>18</sup>

Une plus grande harmonisation devrait réduire le temps nécessaire à la préparation et à l'examen des présentations.

### 6.2 Annonce récente par la DGPS au sujet des avis de conformité conditionnels

Le 28 mai 1998, la DGPS a émis une nouvelle politique sur les avis de conformité conditionnels. La politique a pour but de donner accès plus rapidement à de nouveaux médicaments prometteurs et de créer un mécanisme pour faire en sorte que les fabricants effectuent des études de confirmation après l'émission d'un avis de conformité conditionnel.

La politique dit que « À condition que l'innocuité d'un médicament puisse être raisonnablement établie et que le produit soit considéré de haute qualité », un avis de conformité conditionnel peut être délivré à l'égard d'un médicament

pour une maladie grave ou une maladie fortement débilitante ou une condition pour laquelle il existe des preuves cliniques prometteuses fondées sur des données disponibles établissant que le médicament a le potentiel d'offrir :

- un mode de traitement, de prévention ou de diagnostic efficace d'une maladie pour laquelle aucun médicament n'est actuellement commercialisé au Canada; ou

- une efficacité considérablement améliorée ou un risque considérablement réduit par rapport aux traitements, aux mesures préventives ou aux agents de diagnostic en usage pour une maladie que ne permet pas de traiter convenablement un médicament commercialisé au Canada.<sup>19</sup>»

C'est le même libellé que celui de la politique sur l'évaluation prioritaire, sauf pour le mot

« prometteur » — la politique sur l'évaluation prioritaire fait référence à des preuves cliniques substantielles alors que la politique sur les avis de conformité conditionnels utilise le terme

« preuves cliniques prometteuses ».

La politique définit « prometteuses » de la façon suivante :

preuves fondées sur des essais cliniques adéquats et bien contrôlés établissant que le médicament a un effet sur un marqueur de substitution ou un marqueur clinique auquel on peut raisonnablement se fier pour prédire le bénéfice clinique.<sup>20</sup>

La politique dit aussi qu'avant la délivrance d'un avis de conformité conditionnel,

le promoteur doit s'engager par écrit à concevoir et à effectuer des études de confirmation afin de vérifier le bénéfice clinique du médicament.<sup>21</sup>

(Voir l'Annexe E pour l'énoncé complet de la politique.)

La politique semble être conçue pour permettre aux fabricants de déposer une présentation de drogue nouvelle plus tôt qu'ils ne le pourraient si la politique n'était pas en vigueur. Elle semble suggérer que la DGPS pourra délivrer un avis de conformité conditionnel qui ne comprend que des marqueurs de substitution (tant et aussi longtemps qu'il y aura des études de confirmation après la délivrance de l'avis qui fournissent des preuves cliniques positives) alors que les données de marqueurs de substitution ne suffisent pas pour obtenir un avis ordinaire.

Comment cette nouvelle politique aidera à commercialiser des médicaments antiviraux contre le VIH plus tôt n'est pas clair. D'une part, la politique allègue que les fabricants pourront déposer leurs présentations plus tôt. Par contre, l'analyse dans notre document montre que les retards dans les dépôts sont un problème insignifiant comparé au temps d'examen par la DGPS.

Par ailleurs, bien que la politique semble suggérer que les données des marqueurs de substitution n'étaient pas suffisantes par le passé pour obtenir un avis de conformité, plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique interviewés pour le présent travail ont dit que des avis avaient été octroyés dans le passé pour des présentations ne contenant que des données de marqueurs de substitution.

Il est possible que les trois médicaments antiviraux contre le VIH qui ont été approuvés par la FDA mais non par la DGPS et qui sont à l'étape d'examen depuis un certain temps, sont pris dans le système parce qu'ils n'ont que des données de marqueurs de substitution et que la DGPS hésite à les approuver en fonction de ces seules données. Si tel est le cas, la politique d'accorder des avis de conformité conditionnels pourrait réduire le temps que la DGPS prend pour examiner les présentations de drogues nouvelles.

(Une autre explication serait que ces trois médicaments ont été approuvés par la FDA et non par la DGPS à cause du libellé de la politique de la FDA, [ex.«besoins médicaux non satisfaits »]).

Il est difficile d'établir si la nouvelle politique sur les avis de conformité conditionnels accélérera le processus d'examen, car la DGPS n'est pas tout à fait prête à expliquer les retards dans l'examen des trois présentations en cours pour les trois médicaments antiviraux contre le VIH. Une autre raison motivant le scepticisme est, que dans la politique elle-même, la DGPS ne mentionne pas que des temps d'examen plus courts sont un avantage; elle dit seulement que les fabricants pourront faire leurs dépôts plus rapidement.

Même si la nouvelle politique entraîne des temps d'examen plus courts à la DGPS, il n'est pas évident que la plupart des personnes atteintes du VIH-sida pourraient avoir accès aux médicaments plus rapidement, et ce pour les raisons énoncées dans la section 5.0 — c'est-à-dire parce que les provinces et les territoires n'accepteront peut-être pas d'inclure les médicaments ayant reçu un avis de conformité conditionnel sur leurs formulaires.

Il y avait beaucoup de doutes parmi les représentants de l'industrie pharmaceutique interviewés pour le présent document à savoir comment la nouvelle politique fonctionnerait et si elle accélérerait le processus.

La delavirdine est le premier médicament antiviral contre le VIH à recevoir un avis de conformité conditionnel en vertu de la nouvelle politique. Toutefois, il faut noter que la

politique n'a été adoptée qu'après le dépôt de la présentation pour l'approbation de la delavirdine.

## 7.0 AUTRES QUESTIONS

Le présent travail a mis l'accent surtout sur les questions reliées au temps requis pour faire approuver de nouveaux médicaments au Canada. Il y a d'autres questions reliées au processus d'examen des drogues qui devraient être étudiées lorsque l'occasion se présentera.

Une de ces questions est d'avoir plus de surveillance des médicaments approuvés après leur commercialisation.

Il peut également y avoir d'autres questions reliées au processus d'évaluation dans le but d'effectuer des essais cliniques au Canada et pour des nouvelles indications concernant les médicaments déjà approuvés.

## 8.0 RECOMMANDATIONS

L'analyse effectuée dans le présent document a démontré clairement qu'il existe un problème important, relatif au temps requis par la DGPS pour examiner les présentations de médicaments antiviraux contre le VIH. Il y a aussi un problème, quoique de moindre importance, par rapport aux retards dans le dépôt de présentations de drogues nouvelles au Canada. Il semble clair que ces deux problèmes appartiennent à la DGPS et non aux fabricants des médicaments.

L'action revendicatrice au sujet de cette question devrait donc viser Santé Canada (y compris la DGPS et le bureau du Ministre de la santé) et les autres ministères et organismes pertinents (y compris le ministère des Finances).

La SCS, le CCAAT et le RCITS sont prêts à rencontrer Santé Canada pour explorer des solutions possibles, dont plusieurs figurent dans la section 5.0 de ce travail. Parce que la liste de solutions est longue, et parce qu'il n'est pas réaliste de s'attendre à ce qu'elles soient toutes mises en oeuvre à la fois, on suggère les priorités suivantes :

1. La DGPS devrait réécrire sa politique sur l'évaluation prioritaire pour qu'elle comprenne tous les médicaments antiviraux contre le VIH. Le libellé de la politique d'évaluation prioritaire de la FDA devrait être adopté et la DGPS devrait l'interpréter de la même façon que la FDA.
2. Il devrait y avoir une évaluation objective des ressources de la DGPS et on devrait apporter des modifications, le cas échéant. Cela devrait inclure des décisions, à savoir si la DGPS :
  - a besoin d'utiliser ses ressources actuelles de façon plus efficace;
  - a besoin de rehausser les compétences de son personnel; et
  - a besoin d'améliorer son processus de gestion.
3. Une fois que toutes les améliorations possibles en termes d'efficacité auront été réalisées, la DGPS devrait consacrer plus de ressources à l'examen des présentations de drogues nouvelles. Même si plusieurs des autres solutions possibles identifiées dans le présent travail sont mises en oeuvre, il est peu probable que les problèmes actuels seront réglés sans une augmentation quelconque des ressources. En fait, il ne sera peut-être pas possible de mettre en oeuvre plusieurs des solutions proposées sans augmenter les ressources.

4. La DGPS devrait mettre en pratique des examens parallèles pour tous les médicaments recevant une évaluation prioritaire.
5. La DGPS devrait chercher des solutions novatrices de façon plus agressive — c'est-à-dire évaluer ce que font des pays comme l'Australie et la Suède pour accélérer le processus d'examen.
6. La DGPS devrait accepter des présentations qui sont entièrement dans le format de la FDA pour tous les examens. (Cela veut dire que la DGPS n'insisterait plus sur son propre format pour la partie de la Synthèse globale de la présentation.)
7. La DGPS devrait adopter un processus ouvert, semblable à celui de la FDA, pour l'évaluation de médicaments.
8. La DGPS devrait participer à un dialogue ouvert et franc avec les organismes de consommateurs au sujet des raisons pour les retards dans l'évaluation de nouveaux médicaments antiviraux contre le VIH au Canada. La DGPS n'a jamais expliqué de façon satisfaisante pourquoi des médicaments comme la nevirapine n'ont pas encore été approuvés, des mois et parfois des années après leur évaluation par d'autres pays. Ce dialogue devrait aussi porter sur des façons de résoudre les problèmes. Une possibilité serait une conférence consensuelle réunissant des dirigeants gouvernementaux, des fabricants et des organismes de consommateurs. Cependant, une telle conférence ne devrait avoir lieu que si Santé Canada déclare clairement qu'elle a l'intention de traiter de ces questions et seulement si une préparation adéquate se fait (probablement par le biais de la formation d'un groupe de travail ou d'une commission d'étude).
9. La DGPS devrait faire approuver des modifications à son système comptable qui lui permettraient de reporter les droits non dépensés d'une année financière à l'autre.
10. La DGPS devrait transformer ses cibles actuelles de temps d'examen à des engagements fermes et devrait créer un mécanisme d'exécution pour assurer que les échéances sont respectées.

Un analyse plus poussée au sujet de la rapidité d'exécution serait utile. D'éventuels travaux dans ce domaine pourraient inclure des comparaisons entre la FDA et la DGPS portant sur :

- le nombre d'avis d'insuffisance et le nombre de demandes d'éclaircissements (clarifaxes) émis pour les médicaments antiviraux contre le VIH;

- le nombre de jours-personnes ou d'années-personnes utilisé pour examiner chaque médicament antiviral contre le VIH; et
- le coût réel de chaque examen de médicament antiviral contre le VIH (y compris une indication de la portion du coût payée par le secteur privé, [ex.en imposant des frais] et la portion du coût payée par les fonds publics).

En conclusion, il faut mentionner deux points :

- L'évaluation plus rapide de nouveaux médicaments devrait comprendre des exigences qui conviennent aux études et aux contrôles après la commercialisation. Les éléments d'une post-commercialisation active devraient inclure :
  - la collecte continue et systématique, l'analyse et l'interprétation des effets nocifs, de la toxicité, des interactions médicamenteuses et de l'efficacité à long terme des médicaments VIH après l'évaluation de la commercialisation;
  - l'utilisation de ces données pour effectuer des décisions au sujet de l'innocuité d'un médicament et des indications cliniques;
  - une diffusion des données en temps opportun, à toutes les parties intéressées;
  - l'établissement de systèmes de comptes rendus; et
  - la participation de la communauté, des personnes atteintes du VIH-sida, des chercheurs, de l'industrie pharmaceutique, des fournisseurs de soins de santé et de la DGPS à tous les éléments décrits ci-dessus.

Une des façons de contribuer à l'efficacité du contrôle après la commercialisation est d'assurer un suivi proactif d'individus qui prennent les nouveaux médicaments (plutôt que de se fier à la méthode passive actuelle de déposer des rapports de réactions nocives).

- Les améliorations et les changements pour accélérer l'évaluation de médicaments contre le VIH ne devrait pas se faire au détriment des autres travaux de la DGPS.

## NOTES EN FIN DE DOCUMENT

1. La plupart des renseignements dans la présente section proviennent d'une présentation le 11 avril 1997 par Jade H. Dagher, Gestionnaire, Réglementation, Merck Frosst Canada Inc. Les renseignements au sujet des délais viennent de diverses sources, y compris la DGPS et les représentants de l'industrie pharmaceutique interviewés pour le présent document.

2. Les renseignements pour ce tableau proviennent de diverses sources, y compris l'Association canadienne de l'industrie du médicament, d'autres représentants de l'industrie pharmaceutique et du site Web de la FDA au <<http://www.fda.gov/default.htm>>.

3. Les énoncés dans ce paragraphe sont fondés sur les recherches de l'auteur et reflètent le point de vue de tous les représentants de l'industrie pharmaceutique ainsi que celui des organismes communautaires interviewés dans le cadre du présent document. L'Association canadienne de l'industrie du médicament (ACIM) effectue un sondage annuel au sujet du temps que la DGPS prend pour examiner les présentations de drogues nouvelles. Il n'y a pas de sondage équivalent aux États-Unis, mais certains renseignements au sujet des temps d'approbation par la FDA sont disponibles dans des articles publiés. Les données comparant les temps d'approbation par la DGPS et la FDA pour toutes les présentations de drogues nouvelles n'ont pas été incluses dans le présent document, parce qu'il y a un manque d'homogénéité entre les données de l'ACIM et les renseignements américains publiés, à propos de ce que l'on mesure précisément. Cependant, le reste de cette section présente des données comparatives pour les médicaments antiviraux contre le VIH.

4. Les délais de la FDA pour des présentations ordinaires sont de deux mois pour l'examen sélectif et 12 mois pour la première action. « Première action » peut vouloir dire l'une de trois choses :

- une lettre d'approbation disant que le médicament est approuvé pour la vente;
- une lettre d'approbation partielle indiquant que l'information scientifique est satisfaisante mais qu'il reste à négocier l'étiquetage. L'écart entre une lettre d'approbation et une lettre d'approbation partielle peut atteindre 180 jours; et
- un avis au sujet de certaines insuffisances.

Il n'est pas clair si les deux mois pour l'examen sélectif fait partie des 12 mois pour la première action, ou est en plus de ces 12 mois. Pour les présentations prioritaires, les

délais sont de 1,5 mois pour l'examen sélectif et de 6 mois pour la première action. Encore une fois, il n'est pas clair si le 1.5 mois pour l'examen sélectif fait partie des six mois de la première action ou vient s'ajouter au six mois de la première action.

5. Cette information provient d'une entrevue avec un des représentants de l'industrie pharmaceutique.

6. Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé. *Politique de la DGPS sur l'évaluation prioritaire*, énoncé de politique, le 13 décembre 1996.

7. Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services. *Food and Drug Modernization Act of 1997*. La politique de la FDA sur l'évaluation prioritaire fait partie de la loi. On peut aussi trouver un exemplaire de la loi au site Web de la FDA à <[www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf)>.

8. Cette information provient d'une entrevue avec un représentant de l'industrie pharmaceutique.

9. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. *Center for Drug Evaluation and Research Fact Book 1997*.

10. Un marqueur de substitution est un indicateur physiologique indirect de l'efficacité d'un traitement ou d'une thérapie (par opposition à un marqueur direct, aussi appelé un résultat clinique, tel que la mort ou une maladie indiquant le sida). Des exemples de marqueurs de substitution pour les personnes atteintes du VIH-sida sont une augmentation des cellules CD4 ou une baisse de la contamination virale dans le plasma sanguin après l'administration de la thérapie.

11. Gagnon D. *Un travail de concertation : l'évaluation des médicaments: Évaluation prioritaire du système canadien d'approbation des médicaments*, juillet, 1992.

12. Cette information provient d'entrevues avec plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique.

13. Cette information provient d'une entrevue avec un des représentants de l'industrie pharmaceutique.

14. Ibid.

15. Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services. *Food and Drug Modernization Act of 1997*. La politique de la FDA sur l'évaluation prioritaire fait partie de la loi. On peut aussi trouver un exemplaire de la loi au site Web de la FDA à <[www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf)>.

16. Cette information provient d'une entrevue avec un représentant d'une organisation communautaire.

17. Cette information provient d'une entrevue avec un représentant de l'industrie pharmaceutique.

18. Cette information provient d'entrevues avec plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique.

19. Programme des produits thérapeutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. *Politique de la DGPS sur les avis de conformité conditionnels*, énoncé de politique, 28 mai 1998.

20. Ibid.

21. Ibid.

## BIBLIOGRAPHIE

Les publications et les documents suivants ont été consultés au cours de la préparation du présent travail.

Atkinson M. « Accès aux soins et traitements : accès aux médicaments de recherche pour des raisons humanitaires - partie II », *Bulletin canadien VIH/sida*, vol. 3, n. 2/3, printemps 1997.

British Columbia Persons with AIDS Society. *Briefing Paper: Review Process for New Drugs in Canada*, February 19, 1998.

Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé. *Politique de la DGPS sur l'évaluation prioritaire*, énoncé de politique, le 13 décembre 1996. Une copie de l'énoncé de politique est disponible dans les annexes du présent document.

Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. *Center for Drug Evaluation and Research Fact Book 1997*.

Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services. *Food and Drug Modernization Act of 1997*.

Gagnon, D. *Un travail de concertation : l'évaluation des médicaments: Évaluation prioritaire du système canadien d'approbation des médicaments*, juillet, 1992.

Santé Canada. *Protection de la santé pour le 21<sup>e</sup> siècle : le renouvellement du programme fédéral de la protection de la santé*, Ministère des travaux publics et des services gouvernementaux Canada, 1998. (Ce livret décrit le processus de transition à la DGPS, définit les outils de base pour la protection de la santé, décrit les nouveaux défis pour la santé publique et propose une série de questions pour amorcer un dialogue avec les Canadiens sur le processus de transition.)

Santé Canada. *Responsabilité partagées, vision partagée : le renouvellement de la législation fédérale en matière de protection de la santé*, Ministère des travaux publics et des services gouvernementaux Canada, 1998. (Document de discussion sur les modifications proposées à la législation sur la protection de la santé au Canada.)

Direction de la protection de la santé, Santé et Bien-être Canada. *Les médicaments, la loi et la santé*, Ministère des approvisionnements et Services Canada, 1991.

Association canadienne de l'industrie du médicament. *PMAC NOC Survey, 1996: An Ongoing Analysis of the Time Required for Approval of Drug Submissions in Canada.*

Association canadienne de l'industrie du médicament. *PMAC NOC Survey, 1997: An Ongoing Analysis of the Time Required for Approval of Drug Submissions in Canada.*

Sous-comité sur le VIH/sida, Comité permanent de la santé, Chambre des communes, Canada. *Accès aux médicaments de recherche pour des raisons humanitaires*, October 1996.

Programme des produits thérapeutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. *Gestion de la présentation des médicaments : questions de politique*, non daté.

Programme des produits thérapeutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. *Aperçu du Cadre d'Homologation des Médicaments II, septembre 1997.* Une copie de ce document est disponible sur le site Web du Programme des produits thérapeutiques de Santé Canada à <[www.hc-sc.gc.ca/hbp-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hbp-dgps/therapeut)>.

Programme des produits thérapeutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. *Avis de conformité conditionnel (AC-C), énoncé de politique*, mai 28, 1998. Une copie de ce document est disponible dans les annexes du présent document.

Programme des produits thérapeutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada. *Cadre d'homologation des médicaments II, septembre 1997.* Une copie de ce document est disponible sur le site Web du Programme des produits thérapeutiques de Santé Canada à <[www.hc-sc.gc.ca/hbp-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hbp-dgps/therapeut)>.

---