

# **RAPIDITÉ ET TRANSPARENCE :**

## **Examen du processus d'examen des médicaments anti-VIH**

**Révisé en avril 2006**

**Préparé par :  
Société canadienne du sida  
Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements  
Réseau canadien d'info-traitements sida**

## **Remerciements**

Le présent document a été écrit par David Garmaise, consultant. Il s'agit d'une version révisée d'un document produit originalement en novembre 1998.

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.

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

## Résumé

En ce qui concerne l'examen des médicaments au Canada, le contexte réglementaire global est plus souple et plus transparent aujourd'hui qu'il ne l'était en 1998, année de publication de la première version de ce document. Ces améliorations sont bien sûr les bienvenues, mais il reste un long chemin à faire.

Au cours des 10 à 15 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement de l'infection au VIH grâce à la mise au point de nouvelles classes de médicaments et de nouvelles molécules dans chaque classe et à l'utilisation des traitements d'association (multithérapie antirétrovirale). Toutefois, beaucoup de personnes vivant avec le VIH-sida qui suivent une multithérapie éprouvent des problèmes de résistance et d'efficacité, ainsi que de graves effets secondaires. Par conséquent, les personnes séropositives ont souvent besoin de changer les composants de leur multithérapie antirétrovirale. Comme le nombre d'antirétroviraux sur le marché demeure relativement faible, il est extrêmement important que de nouveaux médicaments soient développés et mis rapidement à la disposition des patients.

Au Canada, les personnes vivant avec le VIH-sida font face à plusieurs problèmes graves, notamment le fait que les médicaments antiviraux sont approuvés considérablement plus tard qu'aux États-Unis et que dans plusieurs autres pays. De façon générale, ce retard est attribuable à deux facteurs : (a) le temps requis par la Direction des produits thérapeutiques pour examiner les présentations de nouveaux médicaments drogues; et (b) les retards accusés dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada. L'analyse effectuée aux fins du présent document donne à penser que le premier facteur – le temps nécessaire à l'examen des présentations de drogues nouvelles – est un enjeu considérablement plus important que les retards accusés dans la présentation des demandes.

Notre analyse a également révélé un troisième enjeu critique : le manque de transparence du processus d'examen des présentations des drogues nouvelles au Canada. Même si un certain progrès a été réalisé dans ce dossier au cours des dernières années, il est très difficile de cerner et de résoudre les problèmes qui retardent l'approbation des médicaments à cause de ce manque de transparence.

Pour répondre à ces enjeux et à d'autres encore concernant le processus d'examen des médicaments, la Société canadienne du sida, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements et le Réseau canadien d'info-traitements sida ont formulé les recommandations suivantes :

- 1. La DPT devrait augmenter les ressources consacrées à l'examen des médicaments d'ordonnance à usage humain.**

- 2. La DPT devrait transformer ses cibles actuelles de délai d'évaluation en engagements fermes et créer un mécanisme d'exécution pour assurer que les échéances sont respectées.**
- 3. La DPT devrait adopter un processus ouvert, semblable à celui de la FDA, pour l'évaluation des médicaments.**
- 4. La DPT devrait établir un mécanisme formel pour intégrer la participation des consommateurs au processus d'évaluation des médicaments.**

- 5. La DPT devrait s'assurer que les consommateurs sont représentés au sein de plusieurs de ses comités consultatifs d'experts.**
- 6. La DPT devrait poursuivre ses efforts pour augmenter la transparence, notamment en favorisant la participation des consommateurs à ce processus. Ces efforts pourraient comprendre des réunions multilatérales avec des groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.**
- 7. La DPT devrait mettre en pratique des examens en parallèle (*rolling reviews*) pour tous les médicaments recevant une évaluation prioritaire.**
- 8. La DPT devrait réaliser davantage d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation.**
- 9. La DPT devrait faire un meilleur usage des méthodes de partage de l'information avec les autres agences de réglementation.**
- 10. La DPT 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.**
- 11. La DPT 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.**
- 12. La DGPSA devrait instaurer un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs et lui assurer des ressources adéquates.**

## **Introduction**

Le présent document a été préparé par la Société canadienne du sida (SCS), le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT) et le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). L'objet du document est d'examiner, du point de vue des personnes vivant avec le VIH-sida et des organismes communautaires de lutte contre le VIH-sida, les problèmes liés 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 thérapies complémentaires, de l'autorisation de conduire des essais cliniques ou de l'approbation de nouvelles indications pour les produits pharmaceutiques déjà sur le marché.

Bien que ce document porte principalement sur les médicaments antiviraux contre le VIH, les problèmes cernés et les solutions proposées sont pertinents aux médicaments employés pour le traitement de toutes les maladies chroniques et potentiellement mortelles. La SCS, le CCSAT et CATIE s'intéressent à travailler en partenariat avec d'autres groupes de défense des consommateurs pour améliorer le système de réglementation des médicaments de sorte à aider les personnes atteintes de n'importe quelle maladie.

Dans la prochaine section, vous trouverez un bref survol du processus d'examen des médicaments en vigueur au Canada. Ce dernier est suivi d'une présentation des enjeux cernés par la SCS, le CCSAT et CATIE en ce qui concerne le processus d'examen des médicaments. Une autre section du document est consacrée à la proposition de solutions possibles et contient notamment une série de recommandations. Enfin, vous y trouverez une brève conclusion et une bibliographie.

Dans le présent document, deux tableaux renferment des notes explicatives. Des lettres de l'alphabet ont été utilisées pour renvoyer à ces notes. Vous trouverez 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 romains ont été utilisés pour renvoyer à ces notes.

## **Méthodologie**

Le présent document est une version révisée d'un document produit en novembre 1998. Les méthodes suivantes ont été utilisées lors de la préparation du document original:

- examen des documents d'information pertinents;
- entrevues avec des responsables de Santé Canada;
- entrevues avec des représentants de l'industrie pharmaceutique canadienne;

- entrevues avec des militants luttant pour l'accès aux traitements au sein d'organismes communautaires.

Lors de la préparation de la présente version révisée, l'auteur a consulté des responsables de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, des représentants d'industrie pharmaceutique et des militants affiliés au CCSAT. L'auteur a également consulté des documents et des sites Web pertinents.

## **Terminologie**

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

Les sociétés pharmaceutiques sont désignées par le terme « fabricants ».

Le terme « présentation de drogues nouvelles » 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 différents 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 l'examen accéléré d'une présentation de drogue nouvelle (ce terme est d'usage courant au Canada, mais d'autres pays utilisent des termes différents).

## **Limites**

Ce document met principalement l'accent sur les médicaments antiviraux utilisés contre le VIH parce que la recherche et l'analyse que nous avons effectuées aux fins de ce rapport ont révélé que, pour les personnes vivant avec le VIH-sida, c'est là que se situent les principaux problèmes.

La plupart du temps, dans l'analyse des questions relatives au processus d'examen 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.

## Le processus d'examen des médicaments au Canada

*Cette section offre une courte description du processus d'examen des médicaments en vigueur au Canada.*

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 des produits de santé et des aliments (DGPSA), une division de Santé Canada. La PDN doit démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit. La DGPSA a établi des règles et des lignes directrices concernant l'information qui doit être fournie et sous quelle forme. Depuis la mi-2003, la Direction des produits thérapeutiques (DPT)—unité de la DGPSA qui examine les PDN concernant les produits pharmaceutiques—exige que les PDN se conforment au format « Common Technical Document » (CTD) conçu par l'International Conference on Harmonization (ICH).

Le CTD contient cinq modules qui sont décrits dans le tableau suivant.

**Tableau I – Modules du CTD**

<b>Module</b>	<b>Description</b>
Module 1 : Renseignements administratifs et données relatives à la prescription	Le Module 1 contient des renseignements administratifs concernant la demande et l'étiquetage proposé (p. ex., monographie de produit), ainsi que des renseignements généraux.
Module 2 : Résumés du Common Technical Document	Le Module 2 résume les données présentées dans les Modules 3, 4 et 5; on y trouve une table des matières résumant les autres modules.
Module 3 : Qualité	Le Module 3 contient des données sur la qualité du médicament faisant l'objet de la demande.
Module 4 : Rapports des études non cliniques	Le Module 4 contient des données provenant des études non cliniques où le médicament a été évalué.
Module 5 : Rapports des études cliniques	Le Module 5 contient des données provenant des études cliniques où le médicament a été évalué.

### Coûts des présentations

La DGPSA exige des frais pour évaluer la documentation présentée par les fabricants. Pour les nouveaux antiviraux contre le VIH, les frais vont de 100 000 \$ à 250 000 \$, selon le nombre d'indications et de présentations (formes du produit). La DPT affirme que les frais actuels, qui ont été établis en 1995, sont désuets et ne couvrent pas tous les coûts pertinents associés à l'examen d'un dossier.



## Délais d'examen

La DPT a établi une cible (appelée « critère de rendement ») de 45 jours civils pour effectuer l'examen préliminaire d'une PDN et une autre de 300 jours civils pour effectuer l'examen complet. Si l'on découvre des insuffisances dans la PDN, on demande au fabricant d'y remédier, ce qui peut prolonger ces délais d'examen. Le Tableau II illustre les cibles de la DPT en plus de détails.

## Examen prioritaire

Depuis 1992, la DPT dispose d'une politique sur le traitement prioritaire qui vise certains médicaments destinés au traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou débilitante. Les demandes faisant l'objet d'un examen prioritaire sont assujetties aux mêmes exigences de qualité, d'innocuité et d'efficacité que les demandes non prioritaires, mais le délai d'examen est plus court.

La politique sur le traitement prioritaire a été amendée à plusieurs reprises; la dernière version date de 2005.<sup>1</sup> La politique actuelle s'applique à :

- une nouvelle Présentation de drogue nouvelle (PDN) ou Présentation supplémentaire de drogue nouvelle (PSDN) pour le traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou débilitante et ce, pourvu qu'il existe des données cliniques substantielles indiquant que le médicament :
  - permet de procéder efficacement au traitement ou au diagnostic d'une maladie pour lequel il n'existe pas actuellement de médicament autorisé au Canada;
  - présente un rapport risques-avantages qui est supérieur à celui des thérapies et des agents préventifs ou diagnostiques existants pour une maladie ou une affection qui n'est pas adéquatement prise en charge grâce aux médicaments actuellement autorisés au Canada

Selon la politique de traitement prioritaire, les délais cibles pour l'examen des PDN admises au traitement prioritaire sont de 25 jours civils pour l'évaluation préliminaire et de 180 jours civils pour l'examen définitif de la présentation. Si l'on découvre des insuffisances dans la PDN, on demande au fabricant d'y remédier, ce qui peut prolonger ces délais d'examen. Le Tableau II illustre les cibles de la DPT en plus de détails.

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

Activité	Présentations ordinaires	Présentations prioritaires
----------	--------------------------	----------------------------

ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE EXAMEN	45 jours 300 jours	25 jours 180 jours
<b>Total (en l'absence d'insuffisances)</b>	<b>345 jours</b>	<b>205 jours</b>
EN CAS D'INSUFFISANCES, PRÉVOIR :		
Le temps que met le promoteur à répondre à l'avis <sup>b</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>
Évaluation préliminaire supplémentaire	45 jours	25 jours
Examen supplémentaire	150 jours	90 jours
<b>Total</b>	<b>jusqu'à 630 jours</b>	<b>jusqu'à 410 jours</b>

Notes :

- <sup>a</sup> Tous les jours indiqués sur ce tableau sont des jours civils (et non des jours ouvrables). Ces délais incluent le temps nécessaire à 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 DPT).
- <sup>b</sup> La DPT 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 DPT 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, R & D Canada (alors l'Association canadienne de l'industrie du médicament) 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.

## Permis conditionnels

Lorsqu'elle approuve la commercialisation d'un nouveau médicament au Canada, la DPT peut délivrer un avis de conformité avec conditions (AC-C). Les produits approuvés en vertu d'un AC-C se sont montrés prometteurs, sont de haute qualité et possèdent un profil d'innocuité acceptable selon une évaluation du rapport risques-avantages—mais Santé Canada estime que des études additionnelles sont nécessaires pour vérifier les bénéfices cliniques du médicament.

## **Analyse des enjeux**

*Dans cette section, nous examinons deux enjeux critiques : (a) la rapidité du processus d'examen des médicaments; et (b) la transparence du processus.*

### **Rapidité**

Les préoccupations concernant la rapidité de l'examen des médicaments contre le VIH-sida relèvent de deux catégories : (a) les délais nécessaires à l'examen des présentations de drogues nouvelles (PDN); et (b) les retards accusés dans le dépôt des PDN.

Le Tableau III (voir la page suivante) indique la date de dépôt et la date d'homologation de tous les médicaments antiviraux contre le VIH approuvés par le DPT et la Federal Drug Administration (FDA) des États-Unis depuis 1995. Le tableau indique également le nombre de jours écoulés entre la présentation de la demande et l'homologation du médicament.

**Tableau III – Dates de dépôt auprès de la DPT et de la FDA, dates d’approbation et statut prioritaire des médicaments antiviraux approuvés depuis 1995<sup>ii</sup>**

Médicament	Fabricant	Agence	Statut prioritaire	Date de dépôt de la PDN	Date d’approbation	Nombre de jours écoulés avant l’approbation
Zerit (stavudine ou d4T)	Bristol-Myers Squibb	DPT	NON	93-12-01	96-03-26	845 jours
		FDA	OUI	93-11-14	94-05-14	181
Epivir (lamuvidine ou 3TC)	Shire	DPT	OUI	95-07-17	95-12-08	144
		FDA	OUI	95-06-29	95-11-20	144
Invirase (saquinavir)	Roche	DPT	OUI	95-09-19	96-03-22	185
		FDA	OUI	95-08-13	95-12-06	115
Norvir (ritonavir)	Abbott	DPT	OUI	96-02-06	96-08-14	189
		FDA	OUI	95-12-21	96-03-01	71
Crixivan (indinavir)	Merck Frosst	DPT	OUI	96-02-03	96-09-13	222
		FDA	OUI	96-01-31	96-03-13	42
Viramune (névirapine)	Boehringer Ingelheim	DPT	NON <sup>a</sup>	96-06-12	98-10-04	809
		FDA	OUI	96-02-23	96-06-21	119
Rescriptor (delavirdine)	Pharmacia & Upjohn	DPT	NON	96-12-13	98-07-22	586
		FDA	OUI	96-07-15	97-04-04	263
Viracept (nelfinavir)	Agouron	DPT	NON	97-03-15 <sup>b</sup>	98-08-11	514
		FDA	OUI	96-12-26	97-03-14	78
Fortovase (saquinavir) <sup>c</sup>	Roche	DPT	NON	97-05-09	98-11-23	563
		FDA	OUI	97-05-09	97-11-07	182
Combivir <sup>d</sup> (zidovudine et lamuvidine)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	97-08-08	98-12-03	482
		FDA	OUI	97-06-01	97-09-26	117
Ziagen (abacavir)	GlaxoSmithKline	DPT	OUI	98-06-24	99-06-04	345
		FDA	OUI	98-06-24	98-12-17	176
Sustiva (éfavirenz)	DuPont Pharma	DPT	OUI	98-06-30 <sup>b</sup>	99-03-19	262
		FDA	OUI	98-05-29 <sup>b</sup>	98-09-17	111

(suite du Tableau III à la page suivante)

**Tableau III (suite)**

Médicament	Fabricant	Agence	Statut prioritaire	Date de dépôt de la PDN	Date d'approbation	Nombre de jours écoulés avant l'approbation
Agenerase <sup>e</sup> (amprénavir)	GlaxoSmithKline	DPT	OUI	98-10-14	01-03-02	869 jours
		FDA	OUI	98-10-05	99-04-15	192
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	99-12-15	01-10-17	672
		FDA	OUI	99-12-16	00-11-14	334
Videx EC (didanosine ou ddI) (gastro-résistant)	Bristol-Myers Squibb	DPT	NON	00-04-15 <sup>b</sup>	01-10-15	555
		FDA	OUI	00-01-15 <sup>b</sup>	00-10-31	290
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	Abbott	DPT	OUI	00-06-29	01-03-09	253
		FDA	OUI	00-06-15 <sup>b</sup>	00-09-15	92
Viread (ténofovir)	Gilead Sciences	DPT	OUI	02-02-15 <sup>b</sup>	03-03-18	408
		FDA	OUI	01-05-15 <sup>b</sup>	01-10-26	164
Fuzeon (enfuvirtide ou T-20)	Roche	DPT	OUI	02-09-26	03-07-14	329
		FDA	OUI	02-09-17	03-03-13	176
Reyataz) (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	DPT	OUI	03-03-15 <sup>b</sup>	03-12-05	270
		FDA	OUI	02-12-20	03-06-20	182
Lexiva (fosamprénavir)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	03-05-21	04-12-10	569
		FDA	NON	02-12-20	03-10-20	304
Emtriva (emtricitabine ou FTC)	Gilead Sciences	DPT	NON	04-09-17	05-11-21	431
		FDA	NON	02-09-03	03-07-02	302
Truvada (emtricitabine + ténofovir)	Gilead Sciences	DPT	NON	04-12-17	06-01-06	387
		FDA	NON	04-03-11	04-08-02	144

<sup>a</sup> Viramune a reçu un statut prioritaire dans un premier temps, mais ce dernier lui a été enlevé par la suite.

<sup>b</sup> Le jour du mois est approximatif.

<sup>c</sup> Les mêmes ingrédients qu'Invirase, mais avec une meilleure biodisponibilité.

<sup>d</sup> Combivir associe la zidovudine et la lamuvidine dans un seul comprimé; cette forme est plus facile à prendre pour les patients que les deux médicaments séparément.

<sup>e</sup> Ce médicament faisait l'objet d'un examen pour la deuxième fois.

## Temps requis par la DPT pour examiner les présentations de drogues

Bien que la situation se soit un peu améliorée au cours des dernières années, du moins en ce qui concerne les médicaments anti-VIH,<sup>iii</sup> la DPT met encore considérablement plus de temps à examiner les présentations de drogues nouvelles que plusieurs autres pays, notamment les États-Unis.

En ce qui a trait aux médicaments antiviraux contre le VIH, une analyse des données du Tableau III révèle que le délai moyen nécessaire à l'approbation est considérablement plus long chez la DPT que chez la FDA. Depuis 1995, le délai moyen nécessaire à l'approbation des antiviraux contre le VIH a été de 450 jours chez la DPT, comparativement à 172 jours chez la FDA. Ainsi, en ce qui concerne les médicaments approuvés durant cette période, la DPT a mis plus de deux fois plus de temps à traiter les demandes que la FDA. Le Tableau IV indique les délais moyens d'approbation de la DPT et de la FDA pour chaque période de deux ans écoulée entre 1995 et 2006.

**Tableau IV – Délais moyens d'approbation des antiviraux par la DPT et la FDA par périodes de deux ans**

Année civile où les médicaments ont été approuvés par la DPT	DPT (nombre de jours)	FDA (nombre de jours)
1995-1996	317	111
1997-1998	591	152
1999-2000	304	144
2001-2002	587	227
2003-2004	394	207
2005-2006	409	223
Moyenne au cours de la période de 12 ans	450	172

Il est à noter que le rendement de la DPT s'est quelque peu amélioré en 2003-2004 et de nouveau en 2005-2006, comparativement à la période 2001-2002.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la DPT a fixé des délais cibles pour l'examen des présentations de drogues nouvelles. Ces cibles ne sont obligatoires d'aucune façon. (La FDA fixe des échéanciers qui ressemblent à ceux de la DPT,<sup>iv</sup> sauf que, contrairement à la DPT où il s'agit de simples cibles, les échéanciers de la FDA représentent des engagements fermes que prend le Congrès américain en échange du droit d'instaurer un système de frais d'utilisation.)

## Facteurs contribuant aux retards accusés par la DPT

Quels sont les facteurs qui expliquent les retards dans l'approbation des présentations de drogues nouvelles à la DPT ? Plusieurs explications possibles ont été avancées par les représentants de l'industrie pharmaceutique et des organismes communautaires interrogés lors de la préparation du présent document :

- À la DPT, les ressources consacrées à l'examen des présentations de drogues nouvelles sont insuffisantes. La DPT dispose d'environ 550 années-personnes. Or, le service correspondant de la FDA comptait environ 1 800 employés à la fin de 2004<sup>v</sup> (un ratio de moins de un à trois). Une année-personne correspond au financement d'un poste pour une année entière;
- Il n'y a pas suffisamment d'évaluateurs d'expérience. Plusieurs spécialistes ont accepté d'autres postes au sein de la DPT, donc leur expertise sur les dossiers et les produits à l'examen a été perdue. Il faut donc former des effectifs nouveaux, ce qui est difficile à faire étant donné le manque de ressources;
- Contrairement à la FDA, la DPT n'autorise pas les examens en parallèle (*rolling reviews*). Lors de ce genre d'examen, le fabricant peut présenter des données partielles avant la date formelle de dépôt de la présentation de drogue nouvelle. Ces données sont habituellement présentées au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles. L'agence de réglementation peut donc prendre une longueur d'avance dans son évaluation.
- La DPT ne fait pas d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation. Selon plusieurs personnes interrogées dans le cadre de notre rapport, la DPT ne serait pas en mesure de négocier davantage d'examens mixtes parce que les autres agences de réglementation trouvent que la collaboration avec la DPT les ralentit.

## Retards dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada

En se servant des données du Tableau III, il est possible de comparer les dates où les présentations de drogues nouvelles ont été déposées auprès de la DPT et de la FDA. Le Tableau IV résume les informations pertinentes.

**Tableau VI B Dates de dépôt des médicaments antiviraux contre le VIH :  
Comparaison de la FDA et de la DPT**

Médicament	Date de dépôt FDA	Date de dépôt DPT	Écart (jours)
Zerit (stavudine ou d4T)	93-11-14	93-12-01	17 jours
Epivir (lamuvidine ou 3TC)	95-06-29	95-06-29	0
Invirase (saquinavir)	95-08-13	95-09-19	37
Norvir (ritonavir)	95-12-21	96-02-06	47
Crixivan (indinavir)	96-01-31	96-02-23	23
Viramune (névirapine)	96-02-23	96-06-12	110
Rescriptor (delavirdine)	96-07-15	96-12-13	151
Viracept (nelfinavir)	96-12-26	97-03-15	79
Fortovase (saquinavir)	97-05-09	97-05-09	0
Combivir (zidovudine et lamuvidine)	97-06-01	97-08-08	68
Ziagen (abacavir)	98-06-24	98-06-24	0
Sustiva (efavirenz)	98-05-29	98-06-30	32
Agenerase (amprénavir)	98-10-05	98-10-14	9
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	99-12-16	99-12-15	0
Videx EC (didanosine ou ddI) (gastro-résistant)	00-01-15	00-04-15	91
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	00-06-15	00-06-29	14
Viread (ténofovir)	01-05-15	02-02-15	396
Fuzeon (enfuvirtide ou T-20)	02-09-17	02-09-26	9
Reyataz (atazanavir)	02-12-20	03-03-15	85
Lexiva (fosamprénavir)	02-12-20	03-05-21	152
Emtriva (emtricitabine ou FTC)	02-09-03	04-09-17	744
Truvada (emtricitabine + ténofovir)	04-03-11	04-12-17	281

Les retards dans le dépôt des PDN auprès de la DPT allaient de 0 à 744 jours, la moyenne étant de 107 jours.

Ces retards s'expliquent en partie par le fait que le Canada est un petit marché comparativement aux États-Unis – les fabricants n'agissent donc pas aussi rapidement pour déposer leurs demandes au Canada. Depuis quelques années, cependant, une explication plus vraisemblablement réside dans les problèmes causés par l'importation transfrontalière des médicaments canadiens par les Américains. Dans plusieurs cas, les fabricants attendent que le prix d'un nouveau médicament soit fixé aux États-Unis avant de déposer une PDN au Canada.



## **Permis conditionnels (avis de conformité avec conditions)**

Le 28 mai 1998, la DPT a établi une nouvelle politique à propos des permis conditionnels. Cette politique a été révisée à plusieurs reprises par la suite, le plus récemment en 2005.<sup>vi</sup> La politique a pour objectifs de :

[a] permettre aux personnes atteintes d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante d'avoir plus rapidement accès à de nouveaux médicaments prometteurs;

[b] créer un mécanisme pour faire en sorte qu'un fabricant dont un médicament a été approuvé dans le cadre de la présente politique entreprenne des études de confirmation dans le but de vérifier l'existence d'un bénéfice clinique notable et établir un profil additionnel de l'innocuité.

La politique affirme que :

[a] l'approbation en vertu de la politique sur les AC-C peut être délivrée à l'égard d'un produit pharmaceutique offrant un bénéfice clinique prometteur, sous réserve que l'innocuité du médicament puisse être raisonnablement établie à l'issue de l'évaluation de ses risques et de ses bénéfices et que le produit soit considéré comme de grande qualité.

La politique définit ainsi le terme « preuve clinique prometteuse » :

[a] preuve fondée sur des essais cliniques bien menés et bien contrôlés établissant qu'un médicament a un effet sur un marqueur de substitution ou un marqueur clinique auquel on peut raisonnablement se fier pour prédire le bénéfice clinique.

Avant qu'un avis de conformité avec conditions puisse être accordé, la politique affirme également que le promoteur doit s'engager par écrit à concevoir et à réaliser des études de confirmation pour vérifier les bénéfices cliniques du médicament.

Une politique semblable fait partie du système d'examen prioritaire de la FDA.<sup>vii</sup>

Il semble que la politique de la DPT en matière d'AC-C ait été conçue pour permettre aux fabricants de déposer une présentation de drogue nouvelle plus tôt qu'ils le pourraient si cette politique n'était pas en vigueur. Il semble que la DPT soit en mesure de délivrer un permis conditionnel à un fabricant dont la PDN ne contient que des données relatives aux marqueurs de substitution (pourvu que les études de confirmation réalisées après l'octroi du permis conditionnel fournissent des données cliniques favorables), même si les seuls marqueurs de substitution ne suffisent pas à l'obtention d'un permis régulier.

Il n'est pas clair de quelle façon précise cette nouvelle politique va accélérer la mise sur le marché des antiviraux contre le VIH. Entre autres, la politique affirme que les

fabricants pourront déposer plus tôt leurs présentations de drogues nouvelles. Toutefois, comme l'analyse effectuée aux fins de ce document le révèle, les retards accusés dans le dépôt des demandes sont un problème insignifiant comparativement au temps requis par la DPT pour réaliser ses examens.

Rescriptor fut le premier antiviral contre le VIH à se voir accorder un avis de conformité avec conditions en vertu de la nouvelle politique. Cependant, il est à noter que cette politique a été mise en vigueur longtemps après que la demande d'approbation de Rescriptor a été déposée.

Depuis le début de 1999, des avis de conformité avec conditions ont été accordés pour 14 médicaments, dont un seul pour le traitement du VIH (Viread). Au moment d'écrire ces lignes, les conditions ont été respectées avec succès pour deux des 14 médicaments, soit Viread et Activase. Viread a reçu son AC-C le 18 mars 2003; les conditions ont été respectées 16 mois plus tard, soit le juillet 2005. En ce qui a trait à Activase, l'AC-C a été octroyé le 16 février 1999, mais les conditions n'ont été respectées que le 26 janvier 2005, soit environ six ans plus tard.

Sur les 12 autres médicaments ayant reçu un AC-C, un permis a été suspendu par la suite. Selon le site Web de Santé Canada, les conditions n'ont pas encore été respectées pour les 11 médicaments restants.<sup>viii</sup> Sur ces derniers, le premier AC-C a été accordé en février 1999 et le dernier en décembre 2005. Même si aucun de ces médicaments n'est destiné au traitement du VIH, nous avons inclus ces informations ici parce que les permis conditionnels pourraient jouer un rôle à l'avenir en ce qui concerne l'examen et l'approbation des médicaments anti-VIH. Lors de la préparation de ce document, nous n'avons analysé ni les conditions imposées ni les raisons pour lesquelles, dans certains cas, plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'elles soient respectées.

## **Transparence**

Par le passé, il a été très difficile d'arriver au fond des problèmes associés au processus d'examen des médicaments à cause du manque de transparence à la DPT.

La DPT dit que toute l'information reliée à l'examen d'une présentation de drogue nouvelle est confidentielle et protégée par le droit à la protection des renseignements du fabricant. C'est pour cette raison que la DPT 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. Même les représentants de l'industrie pharmaceutique se plaignent du manque de transparence de la DPT lorsqu'il s'agit de connaître le statut de leurs propres demandes.

Pour sa part, la FDA a des audiences publiques pour toutes les présentations de drogues nouvelles 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 résumés des données.<sup>ix</sup>

On a constaté quelques améliorations à la DPT au cours des dernières années en ce qui a trait à la transparence. En voici quelques exemples :

- La DPT a tenu des audiences publiques dans le cadre de l'examen de deux médicaments ou dispositifs non reliés au VIH (les inhibiteurs COX-II et les implants mammaires);
- La DPT a affiché des résumés électroniques de ses décisions relatives à l'approbation de nouveaux médicaments;
- Les consommateurs sont représentés au sein du Comité consultatif sur la gestion, forum dont le mandat consiste à offrir des conseils concernant les questions administratives pertinentes à la DPT;
- La DPT a tenu, en juin 2006, une série d'ateliers à l'intention des principales parties concernées pour discuter de la documentation et de la divulgation des données d'essais cliniques;
- La DPT a annoncé son intention de lancer une nouvelle base de données en ligne qui fournira de l'information sur tous les médicaments homologués au Canada depuis 1994.

Malgré ces améliorations, les groupes de consommateurs ont encore de la difficulté à obtenir de l'information sur l'état de traitement des PDN. De plus, les consommateurs ne sont toujours pas représentés au sein de plusieurs comités consultatifs de la DPT.

## **Solutions possibles et recommandations**

*Dans cette discussion, nous proposons des solutions possibles aux problèmes décrits dans la section précédente, ainsi qu'une série de recommandations.*

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

---

La DPT dispose de 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 DPT devrait aboutir à des examens plus rapides, pourvu que le personnel additionnel ait les compétences nécessaires pour faire le travail nécessaire.

**Recommandation 1 : La DPT devrait augmenter les ressources consacrées à l'examen des médicaments d'ordonnance à usage humain.**

### **TRANSFORMATION DES CIBLES EN ENGAGEMENTS**

---

La DPT a fixé des délais cibles pour l'évaluation prioritaire et ordinaire des présentations de drogues nouvelles mais il semble que ces cibles soient rarement respectées. En revanche, la FDA et d'autres agences de réglementation ont transformé ces cibles en engagements fermes.

**Recommandation 2 : La DPT devrait transformer ses cibles actuelles de délai d'évaluation en engagements fermes et créer un mécanisme d'exécution pour que les échéances soient respectées.**

### **TRANSPARENCE**

---

Si la DPT faisait preuve de plus de transparence, les gens comprendraient mieux les problèmes liés au processus d'examen des médicaments et la reddition de comptes serait facilitée.

La DPT devrait amorcer des discussions ouvertes et franches avec les groupes de consommateurs afin d'expliquer pourquoi elle accuse des retards dans l'approbation des nouveaux antiviraux contre le VIH au Canada. Ce dialogue devrait également être axé sur la recherche de solutions. Entre autres, on pourrait organiser une conférence consensuelle réunissant représentants des gouvernements, fabricants et consommateurs. Toutefois, une telle conférence ne peut avoir lieu que si Santé Canada manifeste clairement sa volonté d'aborder les enjeux et si les préparatifs préalables sont adéquats (c'est-à-dire moyennant la formation d'un groupe de travail).

Il serait utile que la DPT établisse un mécanisme pour favoriser la participation continue des consommateurs au processus d'examen des médicaments.

La DPT devrait organiser davantage de réunions bilatérales et multilatérales avec les groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.

Même si la représentation des consommateurs au sein du Comité consultatif sur la gestion constitue un progrès louable, les consommateurs devraient également être représentés dans les autres comités consultatifs d'experts de la DPT.

**Recommandation 3 : La DPT devrait adopter un processus ouvert, semblable à celui de la FDA, pour l'examen des médicaments.**

**Recommandation 4 : La DPT devrait établir un mécanisme formel pour intégrer la participation des consommateurs au processus d'évaluation des médicaments.**

**Recommandation 5 : La DPT devrait s'assurer que les consommateurs sont représentés au sein de plusieurs de ses comités consultatifs d'experts.**

**Recommandation 6 : La DPT devrait poursuivre ses efforts pour augmenter la transparence, notamment en favorisant la participation des consommateurs à ce processus. Ces efforts pourraient comprendre des réunions multilatérales avec des groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.**

## **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. Il se peut que l'absence d'une telle politique au Canada soit attribuable à l'insuffisance des ressources.

**Recommandation 7 : La DPT devrait mettre en pratique des examens en parallèle (*rolling reviews*) pour tous les médicaments recevant une évaluation prioritaire.**

## **EXAMENS MIXTES AVEC D'AUTRES AGENCES DE RÉGLEMENTATION**

---

Dans le cadre d'un examen mixte, deux agences de réglementation examinent une présentation de drogue nouvelle ensemble en se partageant le travail. La DPT et la FDA ont fait des examens mixtes par le passé. Le médicament anti-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 DPT. Il est possible, cependant, que d'autres agences de réglementation ne veuillent pas faire d'examen mixte avant que la DPT ne rationalise son administration ou qu'elle augmente ses ressources.

**Recommandation 8 : La DPT devrait réaliser davantage d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation.**

## **PARTAGE DE L'INFORMATION AVEC D'AUTRES AGENCES DE RÉGLEMENTATION**

---

Des données montrent que la DPT partage déjà de l'information (tels que les rapports d'évaluation d'un sous-ensemble de données inclus dans la présentation de drogue nouvelle) avec d'autres agences de réglementation, au cours de l'examen d'une présentation de drogue nouvelle. Un meilleur partage de l'information serait avantageux. Des examens effectués à l'étranger pourraient être utilisés pour identifier des enjeux spécifiques reconnus par d'autres agences et les réponses avancées par les fabricants.

**Recommandation 9 : La DPT devrait faire un meilleur usage des méthodes de partage de l'information avec les autres agences de réglementation.**

## **PROCÉDURES COMPTABLES**

---

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

**Recommandation 10 : La DPT 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.**

## **AUTRES SOLUTIONS NOVATRICES**

---

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

- L'agence de réglementation de l'Australie, la Therapeutics Goods Administration (TGA), a dressé une liste de sept grands pays industrialisés; si un médicament présenté à la TGA a déjà été approuvé par deux des pays sur cette liste, la TGA réduit son délai d'examen cible de 50 pour cent;<sup>x</sup>
- L'agence de réglementation de la Suède est plus petite que la DPT pourtant elle approuve les nouveaux médicaments en moins de la moitié du temps pris par la DPT.<sup>xi</sup>

**Recommandation 11 : La DPT 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.**

## **SURVEILLANCE POST-APPROBATION**

---

Pour être plus efficace, le système d'approbation des nouveaux médicaments devrait comporter des exigences relatives aux études et à la surveillance post-commercialisation (ou post-approbation). Un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs devrait comporter les éléments suivants :

- La collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques des données relatives aux effets indésirables, à la toxicité, aux interactions médicamenteuses et à l'efficacité à long terme des médicaments anti-VIH après la mise sur le marché;
- L'utilisation de ces données lors de la prise de décisions concernant l'innocuité et les indications cliniques d'un médicament;
- La distribution rapide des données à toutes les parties concernées;
- Des systèmes de déclaration définis;
- La participation de la communauté, des personnes vivant avec le VIH, des chercheurs, de l'industrie pharmaceutique, des fournisseurs de soins et de la DPT à tous les éléments ci-dessus.

Pour contribuer à l'efficacité de la surveillance post-approbation, on devrait, entre autres, assurer un suivi actif aux personnes qui prennent les nouveaux médicaments en question (plutôt que de se fier à l'ancienne pratique passive qui consistait à déposer des rapports d'effets indésirables). Cette approche exigerait l'investissement de ressources.

La décision prise en 2005 d'augmenter de cinq à sept le nombre de centres régionaux recevant des rapports d'effets indésirables est un pas dans la bonne direction, mais beaucoup d'autres mesures sont nécessaires.

**Recommandation 12 : La DGPSA devrait instaurer un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs et lui assurer des ressources adéquates.**

## **Conclusion**

L'analyse effectuée dans le présent document a clairement démontré qu'il existe un problème important en ce qui concerne le temps requis par la DPT pour examiner les présentations de drogues nouvelles se rapportant au traitement du VIH. Il y a aussi un problème, quoique de moindre importance, en ce qui a trait aux retards accusés dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada. Il semble clair que ces deux problèmes sont attribuables à la DPT et non aux fabricants des médicaments.

Ce document a également décrit la nécessité, de la part de Santé Canada, de mesures additionnelles pour améliorer la transparence du système d'approbation des médicaments.

L'action des militants en cette matière devrait donc viser Santé Canada (y compris la DPT et le bureau du ministre de la Santé) et les autres départements et agences gouvernementaux appropriés (y compris le ministère des Finances). La SCS, le CCSAT et CATIE sont prêts à s'asseoir avec Santé Canada pour explorer des solutions possibles.



## Bibliographie

*Les publications et les documents suivants ont été consultés lors de la préparation de ce document.*

Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*.  
[www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm](http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm)

Food and Drug Administration (FDA). *Food and Drug Modernization Act of 1997*. US Department of Health and Human Services.

Santé Canada. *Avis de conformité avec conditions (AC-C)*. Direction des produits thérapeutiques. Énoncé de politique. 30 novembre 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/noccrev\\_acrev\\_pol\\_2006\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/noccrev_acrev_pol_2006_f.html)

Santé Canada. *Évaluation prioritaire des présentations de drogues*. Direction des produits thérapeutiques. Énoncé de politique. 30 novembre 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/prds\\_tppd\\_pol\\_2006\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/prds_tppd_pol_2006_f.html)

Santé Canada. *Examen réglementaire des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux : Résumé annuel du rendement 2004*. Direction générale des produits de santé et des aliments. 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance\\_rendement\\_2004\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance_rendement_2004_f.html)

R & D Canada. *NOC Survey – 2004*. Non daté.  
[www.canadapharma.org/Industry\\_Publications/NOC\\_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf](http://www.canadapharma.org/Industry_Publications/NOC_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf)

## Notes

---

<sup>i</sup> Santé Canada. *Évaluation prioritaire des présentations de drogues*

<sup>ii</sup> Cette information a été obtenue en consultant le site Web de la FDA et lors de discussions avec des représentants des compagnies pharmaceutiques.

<sup>iii</sup> Selon Santé Canada, les retards accusés dans l'examen des présentations de drogues, tous médicaments confondus, ont été réduits de 89 pour cent entre avril 2003 et mars 2005, et 25 pour cent des décisions réglementaires prises en 2004 ont respecté les délais cibles, une augmentation de 13 pour cent comparativement à 2003. Source : Santé Canada. *Examen réglementaire des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux*. Signalons toutefois que, selon R & D Canada, la DPT a approuvé un total de 17 PDN déposées par des compagnies membres dans un délai moyen de 918 jours, comparativement à 639 jours en 2003; cette moyenne représente une augmentation de 44 pour cent. Toutefois, d'ajouter R & D Canada : (traduction) « En examinant ces données, rien ne laisse penser à ce moment que cette augmentation représente une tendance. En fait, les données des années précédentes avaient démontré une bonne tendance à la baisse dans les délais d'approbation moyens. » Source : R & D Canada. *NOC Survey – 2004*.

<sup>iv</sup> Les délais de la FDA pour des présentations ordinaires sont de deux mois pour l'examen préliminaire et 12 mois pour la première action. « Première action » peut signifier soit : (a) une lettre d'approbation disant que le médicament est approuvé pour la vente; soit (b) 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 soit (c) un avis au sujet de certaines insuffisances. Il n'est pas clair si les deux mois accordés à l'examen préliminaire font partie des 12 mois pour la première action, ou s'ils s'ajoutent à la période de 12 mois. Pour les présentations prioritaires, les délais sont de 1,5 mois pour l'examen préliminaire et de 6 mois pour la première action. Encore une fois, il n'est pas clair si le 1.5 mois accordé à l'examen préliminaire fait partie des six mois de la première action ou vient s'ajouter aux six mois de la première action.

<sup>v</sup> Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*.

<sup>vi</sup> Santé Canada. Avis de conformité avec conditions (AC-C).

<sup>vii</sup> Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, *Food and Drug Modernization Act of 1997*. The FDA policy on priority review is part of the Act. A copy of the Act can be found on the FDA website at [www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf).

<sup>viii</sup> Voir [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index_f.html)

<sup>ix</sup> Cette information a été obtenue dans le cadre d'entrevues menées auprès de plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique.

<sup>x</sup> Cette information a été obtenue dans le cadre d'une entrevue menée auprès d'un représentant de l'industrie pharmaceutique.

<sup>xi</sup> Ibid.