

Novembre 2012



L'INFRASTRUCTURE DES ESSAIS CLINIQUES AU CANADA :

Ordonnance pour améliorer l'accès aux nouveaux médicaments

Comité sénatorial permanent des affaires
sociales, des sciences et de la technologie

L'honorable Kelvin K. Ogilvie, *président*

L'honorable Art Eggleton, c.p., *vice-président*





Pour plus d'information, prière de communiquer avec nous

par courriel : SOC-AFF-SOC@sen.parl.gc.ca

par téléphone : (613) 990-0088

sans frais : 1 800 267-7362

par la poste : Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie
Sénat, Ottawa (Ontario), Canada, K1A 0A4

Le rapport peut être téléchargé à l'adresse suivante :

www.senate-senat.ca/social.asp

This report is also available in English.



ORDRE DE RENVOI

Extrait des *Journaux du Sénat* du mardi 22 novembre 2011 :

L'honorable sénateur Ogilvie propose, appuyé par l'honorable sénateur Frum,

Que le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie soit autorisé à examiner les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada et à en faire rapport, ce qui inclut sans toutefois s'y limiter :

- a) le processus d'approbation des produits pharmaceutiques sur ordonnance, en accordant une attention spéciale aux essais cliniques;*
- b) la surveillance des produits pharmaceutiques sur ordonnance après leur approbation;*
- c) l'emploi non conforme à l'étiquette de produits pharmaceutiques sur ordonnance;*
- d) la nature des conséquences involontaires de l'emploi de produits pharmaceutiques sur ordonnance.*

Que le comité soumette son rapport final au Sénat au plus tard le 31 décembre 2013 et qu'il conserve jusqu'au 31 mars 2014 tous les pouvoirs nécessaires pour diffuser ses conclusions.

La motion, mise aux voix, est adoptée.

Gary W. O'Brien
Greffier du Sénat

MEMBRES

L'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie, président
L'honorable Art Eggleton, c.p., vice-président

Les honorables sénateurs :

Catherine S. Callbeck, Jane Cordy, Jacques Demers, Lillian Eva Dyck, Elizabeth Hubley, Yonah Martin, Judith Seidman, Asha Seth, Josée Verner, c.p., John Wallace

Membres d'office :

Les honorables sénateurs Marjory LeBreton, c.p. (ou Claude Carignan) et James Cowan (ou Claudette Tardif).

Autres sénateurs ayant participé, de temps à autre, aux travaux :

Les honorables sénateurs Campbell, Hubley, Housakos, Merchant*, Peterson, Plett et Rivard.

* Voir le Procès-verbal du 9 mai 2012

Services d'information et de recherche parlementaires, Bibliothèque du Parlement :

Sonya Norris, analyste

Greffière du comité :

Jessica Richardson

Direction des comités du Sénat :

Diane McMartin, adjointe administrative



TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	III
1. INTRODUCTION.....	1
2. CONTEXTE – LE RÔLE DES ESSAIS CLINIQUES DANS LA PROCÉDURE D'APPROBATION DES MÉDICAMENTS.....	2
A. Responsabilité de Santé Canada en matière de réglementation des médicaments.....	2
i. Médicaments d'ordonnance.....	2
ii. Médicaments en vente libre.....	2
iii. Produits radiopharmaceutiques.....	3
iv. Produits biologiques.....	3
B. Aperçu de la procédure d'approbation des médicaments à Santé Canada.....	3
1. Procédure d'approbation des nouvelles drogues.....	3
a. Rencontre préalable à la présentation.....	3
b. Dépôt de la présentation.....	3
c. Examen préliminaire.....	4
d. Évaluation technique.....	4
2. Variantes de la procédure d'approbation pour certaines catégories de drogues nouvelles.....	5
3. Approbation des drogues à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada.....	6
4. Accès à des médicaments non approuvés.....	6
C. Réglementation des essais cliniques des médicaments expérimentaux.....	7
D. Essais cliniques des médicaments expérimentaux dans le contexte général de la recherche clinique.....	8
3. ESSAIS CLINIQUES AU CANADA – SUJETS DE PRÉOCCUPATION.....	10
1. Baisse des activités d'essais cliniques.....	10
2. Transparence – Enregistrement des essais cliniques.....	11
3. Le système d'évaluation éthique de la recherche.....	14
4. Évaluation de la valeur ajoutée des nouveaux médicaments.....	16
5. Inclusion des groupes vulnérables dans les essais cliniques.....	17
a. Enfants.....	18
b. Femmes enceintes et allaitantes.....	18
c. Canadiens âgés.....	18
6. Médicaments personnalisés.....	19
7. Signalement des effets indésirables.....	19



8. Encadrement des essais cliniques.....	20
9. Médicaments destinés au traitement de maladies rares.....	21
4. ACCROÎTRE LA COMPÉTITIVITÉ DU CANADA À L'ÉCHELLE MONDIALE DANS LE DOMAINE DES ESSAIS CLINIQUES – LA VOIE À SUIVRE POUR AMÉLIORER L'ACCÈS AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES.....	22
1. Un appel en faveur d'un leadership fédéral.....	23
2. Enregistrement obligatoire des essais cliniques.....	25
3. Établir des normes et un système d'agrément des comités d'éthique de la recherche.....	27
4. Faciliter le recrutement de participants, notamment ceux issus de sous-groupes vulnérables, grâce à la création de réseaux.....	29
5. Une politique sur les médicaments orphelins pour le Canada.....	31
6. Examiner les dispositions relatives à la protection par brevet et les encouragements fiscaux.....	32
7. Autres observations.....	33
5. CONCLUSION.....	36
ANNEXE A – LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES.....	37
ANNEXE B – LISTE DE RECOMMANDATIONS.....	38
ANNEXE C – TÉMOINS.....	41



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le 22 novembre 2011, le Sénat a adopté un ordre de renvoi autorisant le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie à examiner la question des médicaments sur ordonnance au Canada et d'en faire rapport. L'étude touche quatre aspects, chacun étudié séparément, soit : le processus d'approbation des médicaments brevetés, sous l'angle particulier des essais cliniques; le suivi post-approbation des médicaments sur ordonnance; l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments sur ordonnance; la nature des effets indésirables de l'utilisation de médicaments sur ordonnance.

Dans le présent rapport, il est question de la première étape de l'étude, pour laquelle le comité a entendu des témoins entre le 28 mars et le 30 mai 2012. Au cours des 11 réunions qu'il a tenues, il a entendu les témoignages de représentants de Santé Canada et du Bureau du vérificateur général du Canada, des secteurs pharmaceutiques et des essais cliniques, de groupes de défense des patients, des milieux médical, déontologique et juridique, ainsi que des représentants de comités d'éthique de la recherche.

SUJETS DE PRÉOCCUPATION

L'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments font l'objet d'essais cliniques chez les humains, essais qui constituent l'étape finale du développement des médicaments. Cette étape permet non seulement d'obtenir les données nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments, mais aussi de fournir, dans certains cas, l'accès rapide aux nouveaux médicaments. Malheureusement, la proportion des essais cliniques effectués au Canada a diminué au cours de la dernière décennie. Pour les entreprises intéressées, le coût

des essais l'emporte sur la qualité des centres d'essais cliniques. Les facteurs financiers, tels la valeur de la devise, les taxes et les crédits d'impôt, sont des éléments qui entrent dans l'évaluation des coûts, mais ils dépassent largement la portée de la présente étude. Le temps est aussi un élément important des coûts et, bien que les essais cliniques doivent absolument être effectués de façon rigoureuse, le comité a cerné un facteur qui influe considérablement sur le temps nécessaire pour entreprendre des essais cliniques au Canada : l'absence d'une approche normalisée pour l'évaluation éthique de la recherche. A cause de cela, les entreprises doivent soumettre maints plans de recherche pour satisfaire aux exigences des comités d'éthique de la recherche. Au Canada, il faut donc beaucoup de temps et d'efforts pour concevoir des essais cliniques, pour les faire approuver et pour les amorcer. Pour ces raisons, le coût des essais cliniques est plus élevé au Canada de sorte que les entreprises sont moins enclines à venir y effectuer de tels essais.

Dans les essais cliniques sur les nouveaux médicaments, le Canada a un rôle important à jouer pour attirer des fonds de recherche à court terme et pour élargir l'accès aux nouveaux médicaments à long terme. Des témoins ont fait part au comité de leurs préoccupations concernant l'infrastructure des essais cliniques et lui ont proposé des moyens de l'améliorer. Pour faire suite aux témoignages, le présent rapport contient des recommandations qui portent sur les points suivants : accroissement du leadership du gouvernement fédéral; transparence du processus d'essais cliniques; normes et accréditation des évaluations éthiques des recherches; obstacles au recrutement de patients; inclusion de sous-groupes vulnérables; médicaments pour maladies rares; nécessité d'évaluer la protection des médicaments brevetés et incitatifs fiscaux.



Sur le plan du leadership, le comité demande au gouvernement fédéral de prendre des mesures qui feront du Canada un pays plus attrayant pour les essais cliniques. Il recommande à cet effet la création d'un cadre national pour la coordination des essais cliniques, qui favorisera la réalisation d'essais cliniques au pays. Pour le comité, ce cadre ferait valoir l'importance des essais cliniques et les avantages liés à la participation aux essais. Il établirait aussi un point de contact entre le secteur pharmaceutique et le monde de la recherche.

Le comité a entendu de nombreux témoignages sur le manque de transparence et sur la nécessité d'informer le public sur les essais cliniques en cours. Il demande au ministre de la Santé d'autoriser les changements nécessaires pour que Santé Canada ait le pouvoir d'exiger qu'un ensemble exhaustif de données sur les essais cliniques soit intégré à une base de données accessible au public. Cette base comprendrait des données sur les essais effectués à l'étranger qui étayaient les demandes d'approbation de médicaments au Canada. Les nouvelles exigences doivent absolument être appliquées de façon rigoureuse.

Au cours de l'étude, il a souvent été question de la nécessité de normaliser le processus d'évaluation éthique de la recherche et l'accréditation des comités d'éthique de la recherche. L'évaluation éthique est essentielle à toutes recherches portant sur des sujets humains. De nombreux témoins ont dit au comité que l'évaluation éthique des essais cliniques manque d'uniformité, car bien des centres d'essais peuvent établir leur propre comité d'évaluation éthique et leurs propres lignes directrices. Le processus d'évaluation éthique de la recherche a donc besoin d'être normalisé. Le comité n'est pas sans savoir que des tentatives ont été faites à cet égard, mais il considère que ce n'est qu'avec l'apport de tous les intéressés qu'on pourra obtenir un résultat satisfaisant. Une fois que le processus d'évaluation sera normalisé, il faudra concevoir un programme d'accréditation

des comités d'éthique de la recherche. Qui plus est, le comité recommande fortement de veiller au respect des normes en exigeant que l'évaluation éthique des essais cliniques soit effectuée par un comité d'éthique de la recherche qui a obtenu l'accréditation.

Pour faciliter et accroître le recrutement de patients dans les essais cliniques, des témoins ont fait mention des avantages qu'offre la création de réseaux de recherche. Le comité recommande que le cadre national pour la coordination des essais cliniques favorise la création de tels réseaux et fournisse une orientation pour la centralisation des évaluations et l'établissement de bases de données internes qui facilitent le recrutement de patients. Des témoins ont expliqué comment les réseaux de recherche peuvent contribuer à promouvoir l'inclusion de sous-groupes vulnérables dans les essais cliniques. Il est essentiel que Santé Canada ait accès à cette information aux fins de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des nouveaux médicaments. Le comité demande que le régime de réglementation des médicaments soit modifié pour exiger que les plans d'essais cliniques reflètent la population qui utilisera tout probablement le médicament lorsque celui-ci sera sur le marché. De plus, Santé Canada doit approuver la mise en marché des nouveaux médicaments seulement s'il existe des données sur les essais cliniques effectués auprès de tous les sous-groupes pertinents.

Le comité a également étudié la question des médicaments rares et le besoin d'adopter des mesures qui encouragent le développement de médicaments et qui permettent aux patients atteints de maladies rares de se procurer plus facilement ces médicaments (politique relative aux médicaments orphelins). Il s'est déjà penché sur l'élaboration possible d'une politique relative aux médicaments orphelins, plus récemment au cours de son étude concernant l'Accord sur la santé de 2004, et il signale que Santé



Canada a pris certaines mesures dernièrement. En effet, le 3 octobre 2012, le ministre de la Santé a annoncé la création du cadre relatif aux médicaments orphelins pour stimuler la recherche et le développement ainsi que pour faciliter l'autorisation de nouveaux médicaments. Dans le présent rapport, il est demandé au ministre de la Santé de s'assurer que le nouveau cadre tienne compte d'autres questions, dont la conception des essais cliniques et la réduction ou l'élimination des frais d'utilisateur. En outre, ce cadre doit présenter le Canada comme un lieu privilégié pour la réalisation d'essais cliniques sur des médicaments orphelins et il doit faciliter le travail des intervenants dans l'élaboration de stratégies visant à accroître le plus possible le recrutement de patients pour les essais.

Des représentants du secteur pharmaceutiques se sont dits mécontents de la protection des médicaments sur ordonnance au moyen de brevets et ont signalé que le Canada accuse un retard par rapport à d'autres pays pour ce qui est de la durée des brevets. Selon eux, la durée des brevets moins longue au Canada que dans d'autres pays nuit à l'innovation. En ce qui concerne les incitatifs fiscaux, ces témoins estimaient que les modifications qui ont été apportées récemment au programme d'encouragement fiscal dans le domaine de la recherche scientifique et du développement expérimental et qui ont eu notamment pour effet de ramener à 15 % le crédit d'impôt général de 20 % offert au secteur décourageront les essais cliniques au Canada. Le comité aimerait qu'un comité consultatif d'experts étudie à fond ces questions, qui peuvent avoir un effet dissuasif sur l'investissement dans les essais cliniques.

Des représentants du Bureau du vérificateur général, qui ont fait état du rendement de Santé Canada dans le domaine de la réglementation des médicaments en novembre 2011, ont exposé leurs préoccupations au sujet du rôle du Ministère à

l'égard de la réglementation des essais cliniques. Dans son rapport, le vérificateur général traite de différents points : l'inspection des centres d'essais cliniques; le traitement, par le Ministère, des déclarations d'effets indésirables des médicaments observés lors d'essais cliniques; la transparence des essais cliniques autorisés. Le comité veut que les recommandations du vérificateur général soient appliquées sans plus tarder. Il recommande que Santé Canada multiplie ses activités d'inspection de manière à effectuer l'inspection de 2 % des centres d'essais cliniques, conformément à son objectif, et qu'il accélère la mise en œuvre du processus de déclaration des effets indésirables par voie électronique afin d'éliminer la saisie manuelle des données. Ces préoccupations sont exposées dans le rapport du vérificateur général, mais aucune recommandation ne s'y rattache.

Plusieurs témoins ont mentionné que la Loi sur les aliments et drogues doit être révisée et qu'on a tenté de le faire dans le passé. Ils ont dit au comité qu'il conviendrait d'accroître les sanctions prévues dans la Loi parce qu'elles ne découragent pas l'inobservation. À leur avis, d'autres pouvoirs devraient être dévolus au ministre de la Santé pour augmenter le degré de transparence de l'information communiquée au public. Le comité recommande que les modifications législatives nécessaires soient apportées pour moderniser la réglementation des médicaments au Canada.

Enfin, le comité aimerait que Santé Canada surveille régulièrement l'incidence des recommandations sur les essais cliniques au Canada et qu'il en fasse rapport.

CONCLUSION

Le Canada ne peut plus se fier à la réputation internationale qu'il a dans le domaine de la recherche pour attirer des essais cliniques au pays. Avec la baisse des essais cliniques au Canada, le pays a moins souvent l'occasion de faire figure



de chef de file au niveau mondial sur le plan de l'innovation en matière de médicaments. C'est maintenant qu'il doit agir pour améliorer l'infrastructure des essais cliniques afin de réaliser des gains d'efficacité et d'accélérer cette étape fondamentale de la recherche. Le comité reconnaît qu'il importe d'améliorer l'infrastructure des essais cliniques pour attirer des fonds de recherche, mais il ne faut pas pour autant compromettre la sécurité des patients.

Le comité demande au gouvernement fédéral d'harmoniser les exigences et les obligations du Canada relativement aux essais cliniques avec celles des autres pays et de faire appel à tous les intervenants pour améliorer l'infrastructure comme il se doit. L'application des recommandations présentées dans ce rapport aura pour effet d'accroître la compétitivité mondiale du Canada dans le secteur des essais cliniques; en bout de ligne, les Canadiens auront plus facilement accès aux nouveaux médicaments.



1. INTRODUCTION

Le 22 novembre 2011, le Sénat a adopté l'ordre de renvoi suivant :

Que le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie soit autorisé à examiner les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada et à en faire rapport, ce qui inclut sans toutefois s'y limiter :

- a) le processus d'approbation des produits pharmaceutiques sur ordonnance, en accordant une attention spéciale aux essais cliniques;
- b) la surveillance des produits pharmaceutiques sur ordonnance après leur approbation;
- c) l'emploi non conforme à l'étiquette de produits pharmaceutiques sur ordonnance;
- d) la nature des conséquences involontaires de l'emploi de produits pharmaceutiques sur ordonnance.

Que le comité soumette son rapport final au Sénat au plus tard le 31 décembre 2013 et qu'il conserve jusqu'au 31 mars 2014 tous les pouvoirs nécessaires pour diffuser ses conclusions.

Comme le prévoit l'ordre de renvoi, l'étude comporte quatre éléments, qui doivent être abordés individuellement en quatre étapes distinctes. Du 28 mars au 30 mai 2012, les audiences du comité ont porté sur le premier volet de la présente étude, à savoir les essais cliniques dans le contexte de l'approbation des médicaments dans le but de déterminer si le Canada doit modifier son approche actuelle en matière d'essais cliniques.

Au fil des 11 séances consacrées à ce premier volet, le comité a entendu le témoignage de fonctionnaires de Santé Canada ainsi que du Bureau du vérificateur général du Canada, de représentants de l'industrie pharmaceutique et du secteur des essais cliniques, de groupes de défense des droits des patients, d'universitaires spécialistes en médecine, en éthique et en droit et, enfin, de représentants de comités d'éthique de la recherche.



2. CONTEXTE – LE RÔLE DES ESSAIS CLINIQUES DANS LA PROCÉDURE D'APPROBATION DES MÉDICAMENTS

A. RESPONSABILITÉ DE SANTÉ CANADA EN MATIÈRE DE RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS

Tous les produits pharmaceutiques ou les médicaments doivent d'abord être approuvés avant de pouvoir être commercialisés au Canada. La *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi) définit les « drogues » comme suit :

[...] substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.¹

Par conséquent, les substances auxquelles on associe une allégation santé sont considérées comme des drogues au sens de la Loi.

Santé Canada classe les médicaments à usage humain selon les catégories suivantes : médicaments d'ordonnance, médicaments en vente libre, produits radiopharmaceutiques et produits biologiques. Ces catégories sont décrites plus loin.

i. Médicaments d'ordonnance

Les médicaments d'ordonnance sont ceux qui exigent une ordonnance délivrée par un praticien et sur laquelle sont précisés la quantité prescrite et la personne à laquelle le médicament est prescrit. Cette catégorie comprend les médicaments d'ordonnance brevetés et génériques, les drogues pour usage exceptionnel et les médicaments qui exigent une évaluation prioritaire.

ii. Médicaments en vente libre

Les médicaments en vente libre, aussi appelés « médicaments sans ordonnance », peuvent être vendus sans ordonnance d'un médecin, mais cette catégorie exclut les produits radiopharmaceutiques et biologiques. Les produits de santé naturels appartiennent également à ce groupe, bien qu'ils soient régis par un règlement qui leur est unique, le *Règlement sur les produits de santé naturels*.



¹ *Loi sur les aliments et drogues*, article 2.



iii. Produits radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments radioactifs pouvant servir au diagnostic ou au traitement. Par exemple, certains produits radiopharmaceutiques sont utilisés dans l'imagerie diagnostique, et d'autres ont pour fonction de détruire les tissus cancéreux.

iv. Produits biologiques

Les produits biologiques, tels que les vaccins, les produits biotechnologiques, les virus, le sang et ses dérivés, les protéines, etc., sont utilisés dans la prévention, le traitement ou la guérison de maladies ou de blessures chez l'être humain. En raison de leur nature, on exige davantage de renseignements sur la composition chimique et la fabrication de ces produits qu'on en exige pour les produits pharmaceutiques classiques.

B. APERÇU DE LA PROCÉDURE D'APPROBATION DES MÉDICAMENTS À SANTÉ CANADA

Toutes les activités liées à la réglementation et à l'application de la loi et la plupart des activités liées aux politiques concernant les produits pharmaceutiques relèvent de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Il y a au sein de la DGPSA de multiples directions, dont l'une se consacre aux aliments, une autre aux médicaments vétérinaires et quatre autres, aux médicaments. Ces quatre directions sont : la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, la Direction des produits de santé commercialisés, la Direction des produits de santé naturels et la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La DGPSA comprend également un Inspectorat qui est chargé des activités de vérification de la conformité et d'application de la loi associées aux médicaments et aux instruments médicaux.

Selon le type de médicament, l'évaluation des médicaments d'ordonnance est effectuée dans l'un des quatre bureaux de la DPT, à savoir le Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques; le Bureau de la gastroentérologie et des maladies infectieuses et virales; le Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction et le Bureau des sciences pharmaceutiques. La procédure d'approbation suit les étapes décrites ci-après pour les nouvelles drogues, certaines modifications étant permises pour d'autres catégories.

1. Procédure d'approbation des nouvelles drogues

a. Rencontre préalable à la présentation

Lorsque le promoteur ou le fabricant d'un nouveau médicament est sûr qu'il a produit un composé susceptible d'être approuvé par Santé Canada, une rencontre préalable est préférable, mais pas essentielle. Cette rencontre entre la DPT et le promoteur est l'occasion d'informer les évaluateurs de la DPT de la présentation imminente du médicament et elle leur permet de se familiariser avec celui-ci. La DPT est plus en mesure quant à elle de prévoir des ressources en vue du traitement de la nouvelle présentation. Pour le promoteur du médicament, cette rencontre permet de cerner les lacunes ou insuffisances de sa présentation, notamment au sujet des renseignements étayant ses affirmations concernant l'innocuité et l'efficacité du médicament, à savoir les essais cliniques. C'est aussi à ce stade que le promoteur peut améliorer sa présentation et que l'on peut réduire la charge de travail de la DPT en diminuant le nombre de présentations qui seront renvoyées pour insuffisances.

b. Dépôt de la présentation

C'est la première étape de la procédure d'approbation. Elle consiste à soumettre à la DPT une présentation de drogue nouvelle, ou



PDN. La PDN doit contenir des renseignements qui : décrivent le médicament²; mettent en relief ses qualités³; résumant les résultats des études expérimentales et des essais cliniques, notamment les effets indésirables observés durant les essais cliniques, et enfin, les données brutes découlant des études précliniques.

c. Examen préliminaire

Lorsque la DPT reçoit une PDN, elle procède d'abord à un examen préliminaire de la documentation pour s'assurer que la présentation est complète et conforme au format demandé. Santé Canada vise un objectif de 45 jours civils pour l'examen préliminaire d'une PDN. Si l'examen préliminaire est positif, la présentation fait l'objet d'une évaluation technique. Cependant, si l'examen préliminaire révèle des lacunes, la DPT envoie au promoteur un avis d'insuffisance lors de l'examen préliminaire. Le promoteur dispose alors de 45 jours civils pour donner suite à l'avis et corriger les insuffisances mises en évidence. Les promoteurs dont la proposition a été rejetée reçoivent une lettre de rejet à l'examen préliminaire.

d. Évaluation technique

Si l'examen préliminaire est concluant, on procède à l'évaluation technique. Il faut compter en principe 300 jours pour cette étape de la procédure d'approbation. Il s'agit d'examiner attentivement la documentation fournie dans la présentation pour procéder à une analyse exhaustive de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament et s'assurer que les risques associés à la prise du médicament ne l'emportent pas sur ses bienfaits. Les essais cliniques sont essentiels pour déterminer le profil d'innocuité/efficacité du médicament proposé. À tout moment de l'évaluation, la DPT peut demander des éclaircissements, une réévaluation ou un complément de documentation.

Cette évaluation peut aboutir à plusieurs résultats. Comme dans le cas de l'examen préliminaire, l'évaluateur peut constater des insuffisances dans la présentation. Il adresse alors un avis d'insuffisance au promoteur, et le processus d'évaluation est interrompu. Le promoteur dispose de 90 jours civils pour corriger toutes les insuffisances mentionnées dans l'avis. Lorsque la DPT reçoit une réponse à l'avis, la présentation fait l'objet d'un nouvel examen préliminaire, et, si elle est jugée acceptable, le processus reprend. Si la DPT estime que la réponse à l'avis est insuffisante, elle informe le promoteur qu'il doit retirer sa présentation, en lui faisant parvenir un avis d'insuffisance-retrait. Une fois l'évaluation terminée, si la DPT estime que la présentation est incomplète ou insuffisante, elle peut délivrer un avis de non-conformité dans lequel sont précisés tous les éléments insuffisants ou incomplets de la présentation. Le promoteur dispose de 90 jours civils pour répondre, et, si la DPT juge sa réponse acceptable, la présentation peut faire l'objet d'un nouvel examen préliminaire et d'une nouvelle évaluation. Si la réponse est inacceptable ou si le promoteur ne donne pas suite à l'avis, la DPT peut délivrer un avis de non-conformité-retrait, et la présentation sera réputée retirée. Les promoteurs auxquels la DPT adresse une lettre de rejet ou des avis de non-conformité ou d'insuffisance peuvent présenter une demande de révision à la DPT.

Les présentations acceptées font l'objet d'un avis de conformité (ADC) qui atteste que le médicament est conforme à toutes les exigences de la Loi et à son règlement d'application. C'est à ce moment-là qu'est attribué un numéro d'identification du médicament (DIN), qui permet la mise en marché du médicament au Canada. Le DIN est un numéro à huit chiffres qui identifie le fabricant, le nom du produit, les ingrédients actifs, la concentration des ingrédients actifs, la posologie et le mode

² La description du médicament peut comprendre des éléments comme sa formule développée, en quoi il s'apparente à d'autres médicaments, le mode d'administration, le dosage, les indications et contre-indications, l'étiquetage proposé et la monographie du produit, et toute présentation antérieure, le cas échéant.
³ La qualité du médicament peut être établie à partir des caractéristiques de fabrication, des propriétés, des impuretés, des normes de référence et de la stabilité.

d'administration (injection, inhalation, ingestion, etc.). Pour chaque médicament approuvé, Santé Canada publie un Avis de décision et un Sommaire des motifs de décision dans lesquels figure l'analyse risques-avantages. Ces documents sont accessibles au public sur le site Web de Santé Canada, mais aucune information n'est diffusée au sujet des présentations rejetées.

Lorsque la DPT émet un avis de conformité pour une nouvelle drogue, l'approbation ne s'applique qu'aux caractéristiques ayant fait l'objet de la demande initiale, à savoir le dosage, le mode d'administration, l'étiquetage, la préparation, le mode de fabrication et les indications thérapeutiques. Lorsqu'ils modifient ces caractéristiques, les fabricants doivent fournir un supplément à une présentation de drogue nouvelle.

2. Variantes de la procédure d'approbation pour certaines catégories de drogues nouvelles

Dans certaines circonstances précises, l'approbation d'une drogue peut exiger moins de temps que le délai normal de 300 jours. Les présentations de versions génériques d'un nouveau médicament, par exemple, comprennent le même genre de documentation que celle exigée pour une PDN, excepté que le médicament n'est pas soumis à des essais cliniques parce qu'un produit pharmaceutique équivalent se trouve déjà sur le marché. L'accent est plutôt placé sur l'information relative à la composition chimique et à la fabrication, afin d'assurer la qualité et l'équivalence du médicament. Les présentations visant l'approbation de médicaments génériques renferment des données sur la biodisponibilité plutôt que des données d'essais cliniques classiques.

Santé Canada procède aussi à un examen accéléré dans le cas des nouveaux médicaments pour des affections graves et potentiellement mortelles. Une présentation peut faire l'objet d'une évaluation prioritaire si elle porte sur un médicament visant le traitement, la prévention ou le diagnostic

d'une maladie grave, potentiellement mortelle ou gravement invalidante ou d'une affection pour laquelle il n'existe actuellement aucun médicament sur le marché canadien, ainsi que sur un nouveau



produit qui peut améliorer nettement l'efficacité d'un traitement ou réduire de façon importante le risque au point où il présente des avantages généraux supérieurs ou un profil de risques moindre que ceux des traitements existants. Les évaluations prioritaires sont assujetties aux mêmes exigences que les PDN, mais elles sont traitées plus rapidement. Le délai de l'examen préliminaire est réduit à 25 jours, et l'objectif à atteindre pour l'ensemble de la procédure est de 180 jours. Il existe aussi un processus d'examen accéléré qui permet de réduire le niveau de preuve requis aux fins du processus de PDN, c'est-à-dire le nombre de preuves cliniques exigées. Pour cette catégorie de médicaments, Santé Canada peut émettre un avis de conformité assorti de conditions pour obliger le fabricant à continuer de recueillir des données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament afin essentiellement de compléter le corpus de données pour qu'il respecte les normes établies pour les PDN. À l'instar de l'évaluation prioritaire, la procédure d'émission d'un avis de conformité assorti de conditions peut s'appliquer aux médicaments devant servir au traitement d'affections graves ou potentiellement mortelles pour lesquelles il n'existe actuellement aucun



médicament sur le marché canadien ou aux nouveaux produits qui peuvent améliorer nettement l'efficacité d'un traitement ou réduire de façon importante le risque au point où ils présentent des avantages généraux supérieurs ou un profil de risques moindre que ceux des traitements existants. Ce processus permet de réduire le délai pour l'examen préliminaire à 25 jours et l'objectif à atteindre, à 200 jours.

Il arrive que de nouvelles drogues soient approuvées par Santé Canada même si les données sur leur innocuité, leur efficacité et leur qualité sont limitées. Dans des circonstances exceptionnelles, la mise en marché d'un médicament peut être autorisée même si les données d'essais cliniques sont moins nombreuses que ce qui est normalement permis. Ainsi, il peut y avoir urgence lorsqu'une exposition à une substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire exige des mesures pour traiter ou prévenir l'affection ainsi causée. La nature de ces circonstances rend impossibles la mise au point et la réalisation d'essais cliniques contrôlés pour tester ces drogues nouvelles. C'est pourquoi la *Politique relative aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel* de Santé Canada en permet l'approbation malgré l'insuffisance ou l'absence de données d'essais cliniques.

3. Approbation des drogues à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada

L'approbation des produits biologiques et radiopharmaceutiques et des thérapies génétiques passe par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de la DGPSA, et la procédure est semblable à celle observée par la DPT à l'égard des drogues nouvelles, exception faite de quelques différences attribuables au caractère unique de ces produits. Les produits évalués à la DPBTG sont, par exemple, des cellules, des tissus et des organes (en vue de la transplantation), des vaccins, des produits sanguins, des thérapies génétiques, des produits

pharmaceutiques radioactifs ou des produits radiopharmaceutiques.

Avant de proposer un produit biologique, il faut recueillir suffisamment de données scientifiques attestant son innocuité, son efficacité et sa qualité, comme c'est le cas pour les autres médicaments. Les produits biologiques diffèrent cependant des autres médicaments destinés aux êtres humains, au sens où leur présentation doit s'accompagner de données plus détaillées concernant leur composition chimique et leur fabrication que ce n'est le cas pour les autres médicaments. Le complément d'information est nécessaire pour garantir la pureté et la qualité de ces produits, car ceux-ci sont plus exposés que d'autres catégories de médicaments à la contamination et aux variations d'un lot de production à l'autre. Le promoteur doit, par exemple, fournir des données détaillées sur le procédé de fabrication, et son usine fait l'objet d'une inspection sur place, étant donné que le procédé de fabrication peut avoir une énorme incidence sur l'innocuité et l'efficacité d'un produit.

Comme c'est le cas pour d'autres catégories de médicaments précédemment décrites, les produits biologiques et les thérapies génétiques font l'objet d'un ADC et se voient attribuer un DIN une fois qu'ils sont approuvés par la DPBTG. Cependant, la commercialisation de ces médicaments diffère de celle des autres catégories de médicaments, puisque le numéro de lot doit être indiqué sur l'emballage. Par ailleurs, on vérifie la pureté des lots à une fréquence qui dépend du degré de risque associé au médicament.

4. Accès à des médicaments non approuvés

La DPT dispose d'un Programme d'accès spécial (PAS) pour les médicaments dont la vente n'est pas approuvée au Canada. Le PAS permet aux praticiens d'invoquer des raisons humanitaires ou urgentes pour demander l'accès à un médicament non approuvé pour traiter des patients souffrant d'affections graves ou potentiellement mortelles,



dans les cas où les traitements habituels se révèlent inefficaces ou insuffisants ou qu'ils ne sont pas disponibles. Les médicaments dont on autorise l'accès dans le cadre du PAS n'ont pas été évalués sur les plans de l'innocuité, de l'efficacité ou de la qualité, et les praticiens sont tenus de rendre compte des résultats obtenus à la suite de leur utilisation, et notamment des réactions indésirables qu'ils provoquent. La DPT rappelle que le PAS n'est pas un mécanisme permettant aux fabricants de contourner la procédure d'approbation normale.

C. RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Comme il est mentionné précédemment, il y a beaucoup de renseignements à fournir lorsqu'un médicament est soumis à l'approbation de Santé Canada. La présentation doit comporter des données détaillées sur les essais précliniques destinés à évaluer les effets du médicament sur les animaux, sur les tissus ou sur les cultures cellulaires. Ces essais précliniques sont essentiels pour recueillir autant de données que possible sur l'efficacité et la toxicité d'un médicament avant de le tester chez les humains. Après les essais précliniques, si les résultats sont positifs, la substance est soumise à des essais cliniques sur l'humain, réalisés en plusieurs étapes conçues pour éprouver de façon approfondie son innocuité (absence de danger) et son efficacité. Les essais sur les humains se déroulent en trois ou quatre phases :

- Phase I – Essais sur un petit nombre de sujets en santé pour évaluer la toxicité, l'absorption, la distribution et la métabolisation du médicament.
- Phase II – Essais sur un bassin élargi de sujets atteints de l'affection pour laquelle le médicament a été mis au point afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité.
- Phase III – Essais sur un grand nombre de personnes également atteintes de l'affection afin d'évaluer le rendement du médicament

en comparaison avec un placebo ou un traitement classique.

- Phase IV – Essais visant à surveiller les effets indésirables d'un médicament approuvé dans l'ensemble de la population ou dans une sous-population particulière.

La partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* porte sur les essais cliniques. Avant de pouvoir effectuer des essais sur les humains, le fabricant ou le promoteur d'un médicament expérimental doit solliciter une autorisation auprès du Bureau des essais cliniques (BEC) de la DPT. La réglementation des essais cliniques vise à garantir : la sécurité des participants, l'intégrité de l'étude, la validité des données ainsi que l'exercice d'un contrôle strict de l'utilisation d'un médicament non approuvé. Les essais cliniques qui doivent être autorisés au préalable sont ceux des phases I, II et III, de même que les études de biodisponibilité comparatives, les études utilisant des médicaments approuvés, dont le dosage, le mode d'administration ou les indications thérapeutiques sont différentes des caractéristiques indiquées dans l'ADC, les essais portant sur des groupes de population particuliers et les essais réalisés conformément aux exigences de l'avis de conformité assorti de conditions. Les essais cliniques de phase IV ne requièrent pas l'autorisation du BEC, s'ils respectent les paramètres de l'avis de conformité.

Les promoteurs qui sollicitent une autorisation doivent présenter une demande d'essais cliniques (DEC) au BEC et y indiquer le nom du promoteur des essais et du chercheur qui les réalisera, le but ou l'objectif des essais cliniques, la documentation à l'appui des objectifs des essais cliniques, dont le protocole d'essai clinique, les données précliniques à l'appui de l'utilisation du médicament dans le contexte de l'essai proposé et les données attestant la qualité du médicament (composition chimique et fabrication). Même si le promoteur n'est pas obligé d'avoir obtenu l'approbation d'un comité d'éthique de



la recherche au moment où il présente sa demande, il doit fournir une attestation de cette approbation au BEC avant de pouvoir commencer les essais. Les modifications apportées à un essai clinique approuvé doivent être approuvées avant de pouvoir être mises en œuvre. Dans ce cas, le promoteur doit déposer une demande de modifications de demande d'essais cliniques (MDEC).

Comme il le fait lors de l'examen des demandes d'approbation d'une drogue nouvelle, le BEC vérifie si la présentation est complète (examen préliminaire) et peut demander des éclaircissements ou rejeter la demande au moyen d'une lettre de rejet à l'examen préliminaire. Lorsque le complément d'information demandé est produit, les DEC retenues aux fins de l'évaluation peuvent alors être autorisées au moyen d'une lettre de non-objection, si Santé Canada juge que le protocole proposé est rigoureusement scientifique et que les participants ne s'exposent à aucun risque excessif. Autrement, les DEC peuvent être rejetées au moyen d'un avis de non satisfaction. Dans le cas de certains essais de phase I et des études de biodisponibilité comparatives, le BEC a fixé un délai de sept jours pour l'évaluation des DEC, tandis que le délai par défaut de toutes les autres DEC est de 30 jours. Cela veut dire que si un avis de non-satisfaction n'a pas été émis dans les 30 jours suivant la présentation de la DEC, les essais peuvent, par défaut, commencer.

Conformément à la réglementation des essais cliniques, tous les essais cliniques doivent obéir aux normes des bonnes pratiques cliniques, et il est obligatoire de tenir et de conserver des registres ainsi que de signaler à Santé Canada toutes les réactions indésirables graves et imprévues.

D. ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX DANS LE CONTEXTE GÉNÉRAL DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Selon les représentants des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), la recherche clinique s'entend de la « [r]echerche qui a pour but l'amélioration du diagnostic et du traitement (y compris la réadaptation et les soins palliatifs) des maladies et des blessures; l'amélioration de la santé et de la qualité de vie pendant le cours normal de la vie » et comprend la « [r]echerche sur ou pour le traitement des patients ». Dans cette catégorie générale de recherche, les IRSC définissent un essai clinique comme étant « [u]ne étude prospective contrôlée ou non contrôlée visant à évaluer les effets d'une ou de plusieurs interventions sur la santé de sujets humains⁴».

Ainsi, les essais cliniques ne portent pas uniquement sur les médicaments expérimentaux, mais englobent aussi les interventions liées à la santé comme les techniques ou les instruments médicaux servant à des fins médicales ou chirurgicales. La définition d'essai clinique énoncée dans le *Règlement sur les aliments et drogues* concerne strictement les médicaments non approuvés, qui sont l'objet de la présente étude. En voici le libellé :

⁴ Les définitions des IRSC sont tirées du Glossaire des termes de financement des IRSC, <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/34190.html>.



« Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité⁵. »

Le modèle d'essai clinique classique comporte un groupe témoin et un groupe de traitement auxquels les participants sont assignés de façon aléatoire, et ni les participants, ni les responsables des essais ne connaissent la composition des groupes. C'est ce qu'on appelle une étude comparative randomisée à double insu. Le traitement administré au groupe témoin peut être un placebo, un traitement standard ou d'autres mesures de soutien.

Les essais cliniques qui permettent la mise au point de médicaments devant être testés sur des sujets humains ne représentent donc qu'une partie seulement des activités de recherche clinique menées au Canada. Ils constituent toutefois la seule catégorie assujettie à la réglementation fédérale en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. C'est ce qui explique que les produits pharmaceutiques doivent d'abord être approuvés par Santé Canada avant de pouvoir être vendus ici. Santé Canada oblige donc les promoteurs d'essais cliniques de médicaments non approuvés à présenter une demande d'autorisation auprès de l'organisme de réglementation⁶ et à se plier aux exigences réglementaires de la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Une part importante du financement de la recherche clinique au Canada, jusqu'à 80 %, est public et provient des IRSC, tandis que l'essentiel de la recherche s'effectue dans des établissements universitaires et des hôpitaux d'un bout à l'autre du pays. Toutefois, les essais cliniques (de phases I à III) de médicaments expérimentaux sont exclusivement financés par les compagnies pharmaceutiques. De plus, environ les deux tiers des essais cliniques de médicaments expérimentaux s'effectuent au sein de la collectivité dans des installations privées plutôt qu'en milieu universitaire ou hospitalier.

⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, C.05.001.

⁶ Les essais cliniques des instruments médicaux expérimentaux sont aussi assujettis à une réglementation en vertu du *Règlement sur les instruments médicaux*.



3. ESSAIS CLINIQUES AU CANADA – SUJETS DE PRÉOCCUPATION

1. BAISSÉ DES ACTIVITÉS D'ESSAIS CLINIQUES

Le Rapport annuel sur la performance, janvier - décembre 2010, Direction des produits thérapeutiques, de Santé Canada, révèle que le nombre de demandes d'essais cliniques (à l'exclusion des essais de bioéquivalence des médicaments génériques) adressées à la DPT n'a pas cessé de diminuer depuis 2007, passant de 776 à seulement 596 en 2010. Ce nombre a encore diminué en 2011 pour s'établir à 537. De fait, un témoin du Canadian Stroke Consortium a affirmé au comité que les essais thérapeutiques semblent être délaissés en raison de la complexité des préparatifs qu'ils exigent. De toutes les demandes d'essais cliniques, environ 20 % ont trait à des essais de phase I, 37 % à des essais de phase II et 43 % à des essais de phase III. Près de 80 % des essais de phase II et III sont multinationaux et relèvent de promoteurs étrangers, tandis que les essais cliniques réalisés au Canada se répartissent en plusieurs endroits d'un bout à l'autre du pays. Santé Canada estime qu'il y a en tout temps pas moins de 4 000 centres d'essais cliniques en activité au Canada.

En 2010, l'industrie pharmaceutique a investi 110 milliards de dollars dans la recherche et le développement dans le monde, dont seulement 1,3 milliard l'a été au Canada, et de ce montant, environ 1 milliard de dollars ont été investis dans des essais cliniques. Bien que les essais cliniques soient fréquemment décrits comme une activité mondiale, les intervenants de l'industrie pharmaceutique (p. ex. Rx&D et BIOTECanada) ont évoqué la rapidité, le coût et la qualité au nombre des facteurs cruciaux pris en compte par les compagnies pharmaceutiques pour choisir les

pays les mieux en mesure d'effectuer les essais cliniques de leurs médicaments expérimentaux. Ils ont souligné que le Canada possède de nombreux atouts en la matière, à savoir sa main d'œuvre hautement qualifiée, ses chercheurs de calibre mondial, le niveau élevé des soins de santé qui y sont offerts et l'hétérogénéité de sa population, qui est une condition propice à la mise à l'essai de nouveaux médicaments. Ces aspects en disent long sur l'extrême qualité des essais cliniques à laquelle l'industrie des médicaments s'attend de la part du Canada. En ce qui concerne le coût et la rapidité des essais cliniques, le Canada accuse un retard par rapport à de nombreux autres pays.

Le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine ont été cités au nombre des pays auxquels l'industrie pharmaceutique a songé à recourir pour effectuer des essais cliniques, en raison de leur vaste population qui offre un plus grand choix de participants, et des coûts de fonctionnement plus modestes associés à la réalisation d'essais cliniques dans ces pays. Le choix de ces pays n'est toutefois pas sans problème non plus. Au Brésil, il n'y a pas de normes de soins et l'on demande aux entreprises pharmaceutiques d'absorber tous les coûts des soins offerts aux participants, même s'ils ne sont pas associés à la maladie précise ciblée par les essais. En Chine, l'obstacle réside dans la difficulté de recruter du personnel pour effectuer les essais cliniques, parce que les candidats qui parlent l'anglais et qui connaissent bien l'environnement mondial sont peu nombreux. L'Inde, quant à elle, pose un défi à l'industrie pharmaceutique parce qu'elle a pour politique d'acheter uniquement des médicaments génériques. Le désir de l'industrie d'investir en R&D dans ce pays s'en trouve donc amoindri. La Russie est



décrite comme un pays très discipliné dans la réalisation d'essais cliniques, qui s'en tire très bien sur les plans de la rapidité, du coût et de la qualité.

Bien que la qualité des essais cliniques ait toujours été élevée au Canada, l'industrie du médicament est d'avis que ce critère n'est plus suffisant pour procurer au Canada un avantage concurrentiel. D'autres pays développés ont rattrapé le Canada à ce chapitre parce qu'ils ont pris conscience des avantages qu'ils pouvaient retirer d'une intensification des activités d'essais cliniques sur leur territoire. Les critères du coût et de la rapidité sont décrits comme des aspects où le Canada n'est pas à la hauteur et comme des facteurs à l'origine de la baisse des activités d'essais cliniques chez nous. Le coût élevé des essais cliniques et la lenteur de leur mise en œuvre seraient apparemment attribuables à la piètre qualité de l'infrastructure des essais cliniques. Par exemple, BIOTECanada a expliqué au comité que les entreprises disposent souvent d'un montant fixe pour mener à bien une phase précise de leurs essais cliniques, d'où la nécessité pour elles d'effectuer les essais dans un pays où le délai de démarrage est optimal. Ces aspects sont abordés de plus près dans la section consacrée à l'évaluation éthique de la recherche.

2. TRANSPARENCE – ENREGISTREMENT DES ESSAIS CLINIQUES

En 2004, l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) a publié une déclaration où il précise que tout essai clinique devra être inscrit dans un registre des essais cliniques accessible au public et conforme à des critères précis, pour que sa publication dans les journaux membres puisse être envisagée.⁷ Les « essais cliniques » auxquels l'ICMJE fait allusion correspondent de façon générale à la définition que donnent les IRSC du terme « essai clinique ». La déclaration précise qu'un « essai clinique » s'entend de :

« tout projet de recherche qui assigne prospectivement des sujets humains à des groupes d'intervention/de comparaison afin d'étudier le lien de cause à effet entre une intervention médicale et une conséquence sur la santé⁸. »

Les interventions médicales comprennent les médicaments, les interventions chirurgicales, les instruments, les traitements comportementaux, les changements dans les protocoles de soins, etc. Les essais cliniques de phase I ne sont pas assujettis à cette politique. L'ICMJE indique que pour être acceptable, un registre doit au moins comprendre les renseignements suivants : un numéro identificateur unique, une description de l'intervention et la comparaison étudiée, un énoncé de l'hypothèse de l'étude, des définitions des mesures des résultats primaires et secondaires, les critères d'admissibilité, les principales dates des essais (date d'enregistrement, date de début envisagée ou réelle, date envisagée ou réelle du dernier suivi, date prévue ou réelle de la fin de l'entrée de données et date où les essais seront considérés comme terminés), le nombre cible de participants, la source de financement et les coordonnées du chercheur principal. Il y a lieu de noter toutefois que l'ICMJE ne mentionne pas les résultats des essais dans sa liste de données exigées aux fins de l'enregistrement. Peu importe les détails mentionnés dans la déclaration de l'ICMJE relativement à l'enregistrement, plusieurs témoins ont affirmé que l'industrie n'est pas chaude à l'idée de publier tous les essais cliniques qu'elle mène.

En 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a souscrit à l'idée d'exiger l'enregistrement des essais cliniques lorsqu'elle a elle-même élaboré des normes mondiales d'enregistrement des essais cliniques dans le cadre de son Système

⁷ ICMJE, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, octobre 2004, http://www.icmje.org/2004_urm.pdf

⁸ *Ibid*, page 10. [traduction]



d'enregistrement international des essais cliniques. Ce système vise aussi à faciliter l'enregistrement prospectif de tous les essais cliniques en offrant un portail d'entrée aux registres acceptables. Les normes d'enregistrement de l'OMS comportent 20 éléments d'information pour chaque essai clinique. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration Amendments Act* exige depuis 2007 l'enregistrement de tous les essais cliniques (à l'exception de ceux de phase I) dans les 21 jours suivant leur début. L'enregistrement doit préciser le nombre cible de participants, l'endroit où se déroulent les essais, la méthodologie, les coordonnées des personnes-ressources, la durée prévue des essais de même que la mesure de l'impact et des résultats. Le registre des É.-U. s'appelle ClinicalTrials.gov et il relève de la National Library of Medicine. Tous les essais cliniques réalisés au sein de l'Union européenne (UE) doivent être enregistrés dans une base de données appelée EudraCT. Cette base de données confidentielle renseigne sur la teneur, le début et la fin de tous les essais cliniques menés dans l'UE. Elle a été constituée conformément à la Directive 2001/20/EC, et est gérée par l'Agence européenne des médicaments (AEM). L'information sur les essais cliniques est rendue publique par l'intermédiaire du Registre des essais cliniques de l'UE, qui renferme des données extraites de l'EudraCT.

Ni la *Loi sur les aliments et drogues* ni son règlement d'application (titre 5 – Essais cliniques) n'exigent l'enregistrement des essais cliniques menés au Canada. Les fonctionnaires de Santé Canada ont fait savoir aux membres du comité que depuis 2007, le Ministère encourage les promoteurs d'essais cliniques à rendre publiques leurs données en les affichant sur des registres publics reconnus par l'OMS, mais qu'il n'a pas le pouvoir d'imposer cette transparence. Les fonctionnaires du Ministère ont convenu qu'il y a actuellement un consensus mondial selon lequel l'enregistrement des protocoles d'étude et la divulgation des résultats d'essais cliniques sont essentiels pour améliorer l'accès à l'information sur les essais cliniques grâce à laquelle les patients et les

professionnels de la santé sont en meilleure position pour prendre des décisions éclairées.

Santé Canada a examiné diverses options pour favoriser une plus grande transparence, notamment celle de rendre obligatoire l'enregistrement des essais cliniques. Le comité a appris qu'une mesure législative proposée en 2008, en l'occurrence le projet de loi C-51, conférerait des pouvoirs qui auraient permis d'instaurer l'enregistrement obligatoire des essais cliniques; ce projet de loi n'a toutefois pas dépassé le stade de la deuxième lecture à la Chambre des communes. Depuis, le Ministère a continué de prendre position en faveur de l'enregistrement des essais cliniques et a consulté les différents intervenants sur les moyens à prendre pour y arriver.

Dans son rapport de l'automne 2011, le Bureau du vérificateur général (BVG) a évalué les progrès accomplis par Santé Canada pour accroître la transparence des essais cliniques. Le rapport fait état de l'engagement du Ministère à améliorer l'accès du public à l'information sur les essais cliniques autorisés, mais confirme qu'il n'y a pas eu de changement de politique à cet égard. Par ailleurs, le rapport souligne également que l'accès à une liste officielle des essais autorisés permettrait au public canadien de vérifier si un essai a été autorisé ou non et aiderait les participants éventuels à décider en toute connaissance de cause⁹.

Dans leur témoignage devant le comité, les représentants des IRSC ont parlé de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, qui a été révisé en décembre 2010 (l'EPTC2). En vertu de l'EPTC2, tous les essais cliniques financés ou menés par un établissement qui reçoit des fonds des IRSC doivent être consignés dans un registre public avant le recrutement du premier participant. Les membres ont toutefois appris que cette disposition n'est pas suffisante pour garantir l'enregistrement des essais cliniques de médicaments pour deux raisons. Premièrement, les essais de médicaments

⁹ Bureau du vérificateur général du Canada, Chapitre 4, *La réglementation des médicaments – Santé Canada, Automne 2011* – Rapport du vérificateur général du Canada.



non approuvés sont exclusivement financés par l'industrie et sont souvent menés dans des installations privées qui échappent à la compétence des IRSC. Deuxièmement, les IRSC n'ont aucun moyen de faire appliquer l'EPTC2.

L'autre sujet de préoccupation soulevé par certains témoins a trait au lancement et au retrait subséquent, en 2011, de la politique des IRSC concernant l'enregistrement des essais cliniques, en l'occurrence la *Politique en matière d'enregistrement et de divulgation des résultats des essais contrôlés et non contrôlés*. Des témoins ont dit s'inquiéter de la décision des IRSC de retirer leur politique dans les mois qui ont suivi son annonce, et ont exprimé l'avis que son remplacement par l'EPTC2, dont l'élaboration est antérieure à celle de la politique sur l'enregistrement des essais cliniques, est insuffisant puisque cet énoncé demeure plus flou quant aux exigences précises de l'enregistrement. Ann Silversides, journaliste indépendante qui s'intéresse aux politiques de la santé, a qualifié le retrait de la politique d'occasion ratée d'accroître la transparence.

Des représentants de l'industrie pharmaceutique ont affirmé qu'il n'était nullement nécessaire de rendre obligatoire l'enregistrement des essais au Canada. Ils ont indiqué qu'une telle mesure ferait double emploi, étant donné les exigences déjà en vigueur aux É.-U. et au sein de l'UE, et qu'étant donné la nature internationale des essais cliniques, il est probable qu'une partie des essais enregistrés dans ces pays soient réalisés dans des centres d'essais au Canada. Ces intervenants ont également exprimé des réserves au sujet de la quantité de renseignements à consigner dans le registre, et fait valoir que la découverte de nouvelles substances thérapeutiques soulève des questions d'exclusivité. Les témoins de l'industrie ont réitéré leur appui à l'EPTC2 et ont aussi fait savoir qu'à titre de membres de la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM), ils adhèrent à la *Position commune sur la divulgation d'informations relatives aux essais cliniques par l'intermédiaire de*

*registres et de bases de données*¹⁰. Ce document précise que les membres de la FIIM acceptent d'enregistrer leurs essais cliniques, même si les éléments d'information à consigner sont moins nombreux que ce qui est exigé en vertu des normes de l'OMS. D'aucuns ont fait valoir que plusieurs des éléments exigés selon les normes de l'OMS mettent en cause l'exclusivité et ne devraient pas, par conséquent, être rendus publics. De même, la *Position commune* de la FIIM stipule que les compagnies peuvent enregistrer leurs essais sur leurs propres sites Internet, que la FIIM peut rendre accessibles via un portail, et que les résultats des essais doivent être affichés dans un délai d'un an seulement après que l'utilisation du médicament a été approuvée dans au moins un pays.

À l'opposé, la majorité des autres intervenants ont insisté sur l'urgence de modifier les exigences canadiennes, et demandé à ce que l'enregistrement des essais cliniques soit rendu obligatoire au Canada, comme il l'est dans la plupart des autres pays développés. Au nombre des intervenants favorables à cette approche, on trouve des défenseurs des droits des patients, des professionnels de la santé, des universitaires, des chercheurs en santé, des spécialistes en éthique et en droit, qui ont insisté non seulement sur la nécessité de rendre l'enregistrement des essais cliniques obligatoire, mais aussi sur l'importance de consigner dans les registres tous les aspects des essais comme la méthodologie, le mode de recrutement des participants, la méthode de collecte de données ainsi que l'ensemble des résultats et leur analyse. L'enregistrement obligatoire d'un ensemble exhaustif de renseignements est considéré comme essentiel pour que les patients et les intervenants en matière de santé puissent prendre des décisions éclairées, pour que les patients à la recherche d'autres solutions aient plus facilement accès aux nouveaux médicaments et pour que les universitaires puissent procéder à une analyse approfondie de tous les résultats des essais afin d'établir des profils risques avantages judicieux.

¹⁰ La *Position commune* de la FIIM, http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/FR/Nov_09_Position_commune_sur_la_divulgation_d_informations_relatives_aux_essais_cliniques.pdf.



L'obligation d'enregistrer les renseignements relatifs aux essais cliniques pourrait être élargie pour exiger la publication de mises à jour au sujet des essais prématurément interrompus ou écourtés, et du retrait de participants à des essais en cours. Une telle mesure serait apparemment nécessaire pour réduire le nombre de renseignements que les compagnies choisissent de ne pas divulguer. Des témoins ont cité des exemples d'essais qui ont été écourtés et dont les participants ont été laissés pour compte en raison des résultats négatifs. Parce que cette information n'est pas divulguée, les données des essais cliniques qui sont transmises aux organismes de réglementation chargés d'approuver les médicaments présentent un profil risques avantages plus favorable que ce n'aurait été le cas si toute l'information leur avait été communiquée. Pourtant, ces données supplémentaires sont non seulement utiles pour se faire une idée plus juste des avantages par rapport aux risques, mais elles donnent un aperçu précis de l'échantillon de population pour lequel un médicament peut agir davantage, parce qu'elles permettent d'analyser la réaction des participants qui ont été exclus des essais. De même, l'enregistrement des essais qui aboutissent à un échec permet aussi de réduire le dédoublement des activités de recherche. Des témoins ont également expliqué que même si beaucoup de renseignements sont actuellement consignés sur les centres d'essais cliniques, comme le font valoir les intervenants de l'industrie, cette information est incomplète et, dans certains cas, inexacte.

Dans leur témoignage au sujet de l'enregistrement des essais cliniques, les représentants de l'industrie pharmaceutique ont affirmé que les considérations relatives à l'exclusivité limitent la divulgation de certains éléments d'information qui, de l'avis de bon nombre d'intervenants, sont essentiels pour atteindre le degré de transparence voulu. Cependant, puisque d'autres pays exigent déjà l'enregistrement de plusieurs des éléments d'information contestés et que Santé Canada s'est dit favorable à l'imposition d'une telle exigence, il semblerait qu'une solution pourrait être trouvée pour remédier à cette préoccupation.

En fait, il semble que les obstacles à la transparence émanent principalement du Ministère et que malgré la déclaration de Santé Canada en faveur d'une plus grande transparence, peu de mesures ont été prises en vue d'y donner suite.

3. LE SYSTÈME D'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

La plupart des essais cliniques approuvés par Santé Canada, principalement ceux des phases II et III, sont multinationaux, et le volet canadien des essais cliniques approuvés fait souvent intervenir plusieurs centres d'essais d'un bout à l'autre du pays. Le comité a appris que le nombre de centres d'essais cliniques actuellement en activité pouvait atteindre 4 000, et le nombre de nouveaux médicaments faisant l'objet d'essais, près de 700. Toutefois, malgré les similitudes des essais cliniques d'un centre à l'autre au sein d'une entité donnée et malgré le fait qu'ils sont assujettis à la réglementation fédérale, les essais cliniques sont décrits comme des « vases clos ». Chaque centre d'essais cliniques fonctionne indépendamment, dispose d'une population de patients limitée et seul l'établissement dont il relève peut le soumettre à une évaluation éthique.

La réglementation canadienne sur les essais cliniques (partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*) stipule que l'autorisation est conditionnelle à l'approbation des protocoles d'essais cliniques par les comités de normes d'examen de chaque centre d'essais cliniques. Le règlement n'établit toutefois aucune norme à cet égard, si ce n'est certaines exigences applicables au mandat et à la composition globale de chaque comité. La recherche sur des sujets humains financée par le Trésor fédéral doit respecter l'EPTC2 des IRSC, comme il est mentionné plus haut (voir « Transparence – Enregistrement des essais cliniques »). Les essais cliniques subventionnés par l'industrie n'ont pas à se plier à ces lignes directrices, à moins que les essais ne soient réalisés dans un établissement subventionné par les IRSC. Les établissements qui font de la recherche clinique (et non seulement des essais cliniques de médicaments) ont



chacun leur propre mécanisme d'évaluation éthique de la recherche, d'où les légères disparités d'un établissement à l'autre pour ce qui est des exigences. Malgré les différences qui peuvent exister entre les comités d'éthique de la recherche, chacun accorde à la sécurité des patients une importance primordiale et tous examinent les éléments suivants : le formulaire de consentement devant être signé par les participants; le protocole de l'essai; les contrats entre le promoteur et l'établissement ou le chercheur, qui comportent des dispositions au sujet de la rémunération; et le signalement des effets indésirables. Ces comités assurent une surveillance continue des essais qu'ils ont approuvés et ils peuvent retirer leur approbation si l'essai vient à susciter de vives inquiétudes.

Des témoins ont évoqué le dédoublement d'efforts qu'entraîne la présentation des protocoles devant faire l'objet d'une évaluation éthique à de multiples centres, et la frustration que suscite l'obtention de réponses différentes à des présentations apparemment identiques. Les intervenants s'entendent généralement pour dire qu'il faut rationaliser le travail des comités d'éthique de la recherche afin d'améliorer l'efficacité et de réduire les coûts. Même si la nécessité d'une rationalisation est reconnue depuis longtemps déjà, des témoins ont dit qu'il y avait un courant de méfiance au sein des comités d'éthique de la recherche et que celui-ci avait nui aux tentatives faites par le passé pour modifier l'infrastructure d'évaluation éthique afin d'en accroître l'efficacité. La persévérance démontrée semble toutefois avoir porté ses fruits, puisque le comité a appris que l'ensemble des intervenants semble maintenant vouloir faire cause commune pour promouvoir les essais cliniques au Canada. Par exemple, les représentants des IRSC ont fait savoir qu'en partenariat avec compagnies de recherche pharmaceutique du Canada et l'Association canadienne des institutions de santé universitaires, ils avaient élaboré un document commun d'entente d'essais cliniques à l'intention de l'industrie pharmaceutique afin d'uniformiser les ententes contractuelles conclues avec les établissements et les chercheurs.

Le comité s'est fait dire qu'il existait deux systèmes parallèles d'évaluation éthique de la recherche. Joel Lexchin, professeur à l'École de gestion et de politique de la santé de l'Université York, a expliqué que les comités d'éthique de la recherche avaient d'abord vu le jour dans les établissements universitaires, où s'effectuait initialement toute la recherche clinique. Avec le temps, bon nombre des essais cliniques de nouveaux médicaments ont commencé à se faire dans la collectivité, sous la direction de médecins sur le terrain et avec la participation d'Organismes de recherche sous contrat (ORC). Les établissements de santé universitaires ont été délaissés lorsqu'on a pris conscience du fait que l'administration de bon nombre de médicaments n'avait pas besoin de se faire en milieu hospitalier.

Certains s'inquiètent de ce que les comités d'éthique de la recherche créés au sein des ORC sont assujettis à des normes différentes de ceux des établissements publics. Le comité a entendu à ce sujet Jack Corman, qui représente un ORC appelé IRB Services. Selon M. Corman, la norme de fonctionnement applicable aux essais est différente selon que les essais sont effectués par un établissement de santé ou par un ORC, et le secteur privé fait l'objet d'une surveillance accrue. Il semblerait qu'il y a moins d'obstacles dans le secteur privé que dans le secteur public au chapitre des contrats et de l'évaluation centralisée.

Pour réduire ces obstacles, l'Ontario et la Colombie-Britannique ont pris des mesures en ce qui concerne les réseaux qui s'intéressent à une affection particulière et les essais cliniques subventionnés par l'industrie afin que l'évaluation éthique soit centralisée. L'Ontario Cancer Research Ethics Board (OCREB), qui est issu du Réseau de recherche sur le cancer de l'Ontario (maintenant l'Institut ontarien de recherche sur le cancer), a pour devise « Le faire une seule fois et bien le faire ». C'est lui qui se charge de l'approbation éthique de la plupart des essais sur le cancer dans la province. Cette recherche ne se limite pas à mettre à l'essai de nouveaux médicaments. En ce qui concerne les approches adoptées à l'égard des essais cliniques



de médicaments subventionnés par l'industrie, Essais cliniques Ontario, entité récemment créée par le ministère du Développement économique et de l'Innovation de l'Ontario, s'est donné pour mission de simplifier l'approche adoptée à l'égard des essais multicentres pour ainsi attirer davantage d'investissements des compagnies pharmaceutiques dans la province. En ce qui concerne la normalisation de l'évaluation éthique, l'OCREB, en partenariat avec l'Institut national du cancer du Canada et le British Columbia Research Ethics Board, a récemment convenu d'adopter un formulaire de consentement commun pour les participants. L'Association canadienne des comités d'éthique de la recherche rappelle toutefois à ses membres que les efforts de normalisation de l'éthique de la recherche d'un bout à l'autre du Canada doivent tenir compte des lois des différentes provinces en matière de protection de la vie privée.

Plusieurs témoins ont fait mention des vastes efforts déployés par l'Office des normes générales du Canada (ONGC) pour normaliser l'évaluation éthique et ont salué le travail de l'ONGC qui cherche à élaborer des normes volontaires à l'intention des comités d'éthique de la recherche, notamment en ce qui concerne leur composition et leur comportement. Les témoins sont en général favorables aux normes récemment élaborées par l'ONGC, même s'ils sont d'avis qu'elles ne feront qu'ajouter à la complexité de l'environnement de recherche et qu'elles ne satisfont pas aux exigences des multiples règlements et politiques auxquels les essais cliniques sont assujettis.

4. ÉVALUATION DE LA VALEUR AJOUTÉE DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

La procédure d'approbation des nouveaux médicaments de Santé Canada comporte un examen de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du nouveau médicament. Le Ministère ne mesure pas les avantages supplémentaires de ce médicament par rapport aux traitements existants, mais cherche plutôt à déterminer si le nouveau médicament procure les résultats allégués dans la présentation. Selon Santé



Canada, l'avantage supplémentaire d'un médicament par rapport à un autre est une « question qui concerne le payeur » et à ce titre, elle relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé ainsi que des assureurs. Malgré tout, la représentante du Reformulary Group a affirmé au comité qu'à partir du moment où l'inscription d'un médicament nouvellement approuvé est envisagée, les données des essais cliniques dont on dispose ne sont pas représentatives de « la vraie vie » et n'offrent pas de points de comparaison avec les médicaments existants. À cet égard, l'Association médicale canadienne a insisté sur la nécessité de faire en sorte que l'approbation de mise en marché s'appuie sur une évaluation du rendement du nouveau médicament en comparaison de ceux qui existent déjà. En fait, Santé Canada a fait savoir qu'elle privilégie dans la mesure du possible les modèles d'essais cliniques qui utilisent les traitements existants en guise de témoins. Les essais réalisés de cette façon produisent des éléments de preuve qui seront ensuite facilement accessibles pour déterminer en toute sécurité des solutions de rechange raisonnables en cas de pénurie de médicaments.

Dans ce contexte, plusieurs témoins ont parlé de la notion d'« efficacité comparative ». Même si certains ont affirmé au comité que les essais contrôlés par placebo ont toujours été la « norme de référence », d'autres ont insisté, par contre, pour que l'utilisation de placebos comme mesures de contrôle dans les essais cliniques soit strictement restreinte. Parmi les arguments



contre le recours aux essais contrôlés par placebo, certains ont fait valoir qu'il était contraire à l'éthique de soustraire des patients à un traitement standard ou de leur offrir quelque chose qui ne satisfait pas à la norme de soins, dans le but de mettre à l'essai un traitement dont les avantages sont incertains. En ce qui concerne les mesures des résultats, le recours à des essais contrôlés par placebo ne permettra pas d'établir si un nouveau médicament est effectivement moins efficace qu'un traitement standard ou existant. De plus, la forte proportion de participants et de chercheurs qui arrivent à deviner quel est le placebo et quel est le médicament expérimental compromet l'efficacité de ces essais. Des témoins ont affirmé que les essais subventionnés par l'industrie privilégient le modèle contrôlé par placebo, tandis que les essais « face à face » visant à comparer un nouveau médicament à un autre déjà existant sont souvent menés à l'initiative de chercheurs.

La réflexion au sujet des « succédanés », c'est-à-dire les médicaments qui ont peu ou pas de valeur ajoutée par rapport aux médicaments existants, nous a amenés à nous interroger sur les avantages qu'ils procurent à la société et à nous demander s'il va dans le sens du bien collectif d'y investir du temps, de l'argent et les maigres ressources en recherche dont nous disposons. L'Association canadienne des institutions de santé universitaires (ACISU) a dit au comité que les établissements universitaires sont peu intéressés à réaliser des essais de médicaments qui ne contribueront pas à bonifier les soins de santé offerts et n'amélioreront pas non plus les connaissances scientifiques. Selon IRB Services, environ 70 % des essais cliniques sont faits dans la collectivité contre seulement 30 % dans des établissements universitaires. Il est difficile de dire, à partir des témoignages entendus, s'il existe ou non un lien entre la vaste proportion d'essais cliniques menés dans la collectivité et le choix que font les établissements universitaires de limiter leur rôle aux essais portant sur les innovations ou les médicaments de pointe plutôt qu'aux améliorations mineures apportées aux médicaments existants. Le *Rapport*

sur la performance de Santé Canada en 2010 en ce qui concerne l'examen des médicaments indique que ces médicaments représentent une faible proportion de tous les médicaments ayant fait l'objet d'un examen et d'une approbation, c'est à dire les médicaments qui sont les premiers du genre pour une affection particulière ou qui représentent une amélioration importante par rapport aux médicaments existants (présentations faisant l'objet d'un examen prioritaire et d'un avis de conformité avec conditions¹¹).

5. INCLUSION DES GROUPES VULNÉRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont toujours conçus de façon à optimiser la mesure des résultats. Ainsi, lorsqu'on cherche à mesurer l'effet d'un médicament expérimental, toutes les autres variables sont réduites au minimum, par exemple, les variables métaboliques et développementales qui interviennent chez les femmes enceintes et allaitantes de même que chez les enfants, et les variables compliquées attribuables à la présence d'autres affections et à la prise d'autres médicaments observées chez les participants plus âgés. Il y a aussi une dimension éthique qui incite à exclure certains sous-groupes de la population afin d'éviter d'exposer des participants vulnérables à des médicaments non éprouvés. Une fois les essais cliniques terminés, l'approbation d'un nouveau médicament par Santé Canada vaudra uniquement pour la population visée par les essais cliniques. Même s'il peut y avoir des motifs d'ordre scientifique et éthique pour exclure ces sous-groupes vulnérables des essais cliniques, des témoins ont tenu à souligner qu'une fois approuvés, ces médicaments leur seront prescrits pour une utilisation non indiquée¹²; ce qui rend essentielle la collecte de données cliniques pertinentes. À cet égard, il semble que le *Règlement sur les aliments et drogues* offre déjà certains encouragements, puisqu'il prolonge de six mois la période

¹¹ Santé Canada, Rapport annuel sur la performance, janvier - décembre 2010, Direction des produits thérapeutiques.



d'exclusivité du marché pour permettre la réalisation d'essais cliniques chez les enfants.

a. Enfants

Depuis 2009, le Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques de Santé Canada conseille le Ministère sur les moyens à prendre pour protéger la santé et la sécurité des enfants et celles des femmes enceintes et allaitantes. En matière de médicaments, le Comité consultatif est conscient de la nécessité d'une mise au point, d'une mise à l'essai, d'une évaluation et d'un étiquetage appropriés pour ces groupes.

Des témoins ont insisté sur le fait que près de 75 % des médicaments servant au traitement des maladies infantiles sont utilisés sans preuves cliniques de leur efficacité chez les enfants. En outre, lorsque des essais cliniques pédiatriques sont réalisés, ils le sont postérieurement à l'approbation et ne sont habituellement pas subventionnés par l'industrie puisque, la plupart du temps, celle-ci ne voit pas d'intérêt à percer ce qu'elle considère être un petit marché. Aux É.-U. et au sein de l'UE, les compagnies pharmaceutiques sont tenues de mener des essais cliniques auprès des enfants, lorsqu'il est pertinent de le faire. Ainsi, dans ces pays, lorsqu'un médicament obtient l'approbation nécessaire, l'autorisation et l'étiquetage précisent si son utilisation est indiquée ou non pour traiter des enfants. Il semble que les compagnies ne s'adressent pas automatiquement à Santé Canada pour demander une modification des conditions d'utilisation approuvées dans l'avis de conformité pour tenir compte de leurs nouvelles données et ainsi pouvoir en modifier l'étiquetage. Les coûts associés à la présentation d'une demande de changement par rapport aux bénéfices que peut procurer une expansion du marché ne sont sans doute pas étrangers à cette situation. Faute d'approbation spécifique et d'étiquette confirmant expressément que l'utilisation d'un médicament est indiquée pour les enfants et faute d'avoir accès aux résultats d'essais cliniques pédiatriques, les témoins estiment que les enfants sont exposés à des risques trop élevés.

b. Femmes enceintes et allaitantes

Comme c'est le cas pour les enfants, il semble qu'il soit automatiquement pris pour acquis que les femmes enceintes et allaitantes seront exclues des essais cliniques. D'aucuns sont d'avis que la présomption devrait plutôt en être une d'inclusion, à moins que le promoteur du médicament n'ait un argument convaincant pour justifier leur exclusion. Françoise Baylis, professeure à la Faculté de médecine de l'Université Dalhousie, a fait observer que « les femmes enceintes peuvent tomber malades et les femmes malades peuvent tomber enceintes » et elles méritent l'accès à des médicaments ayant fait leurs preuves au même titre que tous les autres Canadiens.

Santé Canada a récemment publié une ébauche de ligne directrice intitulée *Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse de données selon le sexe* dans le but de recueillir les observations des intervenants. Prémédique, l'Alliance canadienne pour une médication sécuritaire et efficace pendant la grossesse et l'allaitement, appuie les efforts déployés par Santé Canada pour favoriser l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, mais exhorte le Ministère à modifier sa ligne directrice de façon à établir deux politiques distinctes : une pour les médicaments destinés aux hommes et aux femmes et une autre pour les médicaments destinés exclusivement aux femmes.

c. Canadiens âgés

Les essais cliniques ont toujours exclu les participants âgés parce que cette population a souvent de multiples problèmes de santé, outre l'affection pour laquelle un médicament est mis à l'essai. En plus de les rendre extrêmement fragiles, leur condition fait qu'ils sont plus vulnérables aux changements apportés à leur régime posologique. Les témoins s'entendent pour dire que, comme c'est le cas pour d'autres groupes vulnérables, les essais cliniques doivent être soigneusement conçus de façon à garantir un maximum de sécurité, mais devraient inclure tous les sous-groupes auxquels il est raisonnable de s'attendre à ce qu'un médicament soit prescrit.

¹² L'utilisation non indiquée fait référence à l'utilisation d'un médicament qui dépasse les paramètres de l'une ou l'autre des conditions énoncées dans l'autorisation de mise en marché ou dans l'ADC, notamment la population pour laquelle le médicament a été approuvé.



6. MÉDICAMENTS PERSONNALISÉS

Les médicaments personnalisés constituent un nouveau champ de recherche et d'innovation. Ils renvoient à l'adaptation du traitement au patient afin d'en optimiser les résultats. Cela suppose d'identifier les marqueurs biologiques du patient pour prévoir avec précision sa susceptibilité à développer une maladie, le déroulement de la maladie ou la réaction au traitement. Les biomarqueurs, abréviation de « marqueurs biologiques », peuvent consister en la présence ou l'absence de gènes particuliers, de protéines, etc. Santé Canada encourage la mise au point de ces produits grâce à son investissement de 67,5 millions de dollars dans Génome Canada.

Nita Arora de la société Hoffman-La Roche Ltd., a affirmé au comité que les médicaments personnalisés sont déjà arrivés sur le marché. Apparemment, Hoffman-La Roche se serait engagée à ce que, d'ici 2020, 50 % de tous les médicaments incorporent un élément de thérapie personnalisée. À cet égard, l'entreprise a récemment obtenu une double approbation réglementaire pour sa trousse de diagnostic et le produit qu'elle a mis au point pour traiter le mélanome métastatique.

Santé Canada a fait savoir que même s'il n'y a actuellement aucun essai clinique dans ce domaine, le Ministère collabore avec l'industrie afin d'élaborer une procédure adaptée aux médicaments personnalisés. Il incombe toutefois au promoteur de déterminer l'hypothèse et d'établir le protocole pour vérifier cette hypothèse. Santé Canada a le pouvoir de passer ce protocole au peigne fin. Des témoins ont exprimé l'avis que les modèles d'essais cliniques devront être adaptés en fonction des besoins des médicaments personnalisés et devront être plus ciblés et faire appel à un moins grand nombre de participants. Certains ont pris soin d'ajouter qu'il allait peut-être falloir aussi réclamer un assouplissement de la réglementation en ce qui concerne les preuves d'innocuité et d'efficacité exigées pour autoriser la mise en marché.

7. SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Conformément à la réglementation sur les essais cliniques, les promoteurs sont tenus de signaler à Santé Canada toute réaction indésirable imprévue. Parce que les essais cliniques menés au Canada se déroulent souvent en partie dans d'autres centres d'essais à l'étranger, cette obligation de signalement s'applique non seulement aux centres d'essais canadiens, mais aussi à ceux qui se trouvent dans d'autres pays. Le Règlement stipule que les promoteurs doivent informer le Ministère dans les 15 jours suivant le moment où ils prennent connaissance d'un effet indésirable n'entraînant pas la mort et ne mettant pas la vie en danger, mais doivent le faire dans les 7 jours, si l'effet observé entraîne la mort ou peut mettre la vie en danger.

Dans son rapport de 2011, le BVG s'est penché sur le nombre de signalements d'effets indésirables graves et imprévus adressés à Santé Canada. Il semble que les chiffres ont constamment progressé depuis 2007, 95 % des déclarations d'effets indésirables provenant de sources étrangères. Les auteurs du rapport précisent que Santé Canada a reçu 115 000 déclarations en 2010, soit une hausse marquée par rapport aux 43 000 signalements faits en 2007. Ils font aussi remarquer que Santé Canada consacre énormément de ressources pour saisir manuellement dans sa base de données toutes les déclarations d'effets indésirables; le BVG est d'avis que ces ressources pourraient être mieux utilisées si elles étaient affectées à l'évaluation des problèmes d'innocuité. Les fonctionnaires de Santé Canada ont expliqué que le Ministère avait opté pour une approche axée sur les risques pour faire le suivi des effets indésirables des médicaments expérimentaux, d'où la concentration des ressources vers les médicaments à risques élevés et vers les essais ciblant les populations les plus vulnérables. Le vérificateur général déplore que le Ministère n'ait pas de procédure normalisée pour ses activités de surveillance et n'ait pas non plus de critères pour établir l'ordre de priorité des



déclarations d'effets indésirables devant faire l'objet d'une évaluation approfondie.

Les effets indésirables qui sont observés par le chercheur responsable ou par un autre intervenant chargé d'évaluer les participants pendant un essai clinique ne sont pas immédiatement signalés à Santé Canada. Comme il est mentionné plus haut, les participants aux essais cliniques sont répartis en deux groupes : le volet expérimental et le volet témoin, et ni les participants, ni les responsables des essais ne savent quel traitement est administré à chacun des participants. C'est pourquoi les effets indésirables ne peuvent être attribués sur-le-champ au médicament expérimental. Ils sont donc signalés à deux entités, qui n'interviennent ni l'une ni l'autre dans l'essai : premièrement, au comité d'éthique de la recherche qui a approuvé l'essai; deuxièmement, aux conseils de contrôle de la sauvegarde des données (CCSD), qui sont spécialement institués pour les essais de grande envergure, lorsqu'il y a un risque perçu pour les patients. Les CCSD sont décrits comme des entités indépendantes du chercheur et de l'établissement où l'essai est mené. Les membres des CCSD ont accès aux données de tous les centres d'essais pour un essai donné afin de formuler des observations et d'établir la cause des effets indésirables et, au besoin, de recommander l'abandon d'un essai. Les effets indésirables des médicaments sont donc soumis à l'examen des comités d'éthique de la recherche et des CCSD, qui décident s'il y a lieu ou non de faire suivre le signalement à Santé Canada.

Malgré l'exigence réglementaire concernant le signalement des effets indésirables à Santé Canada, Miriam Schuchman, présidente du Comité d'éthique de la recherche au Women's College Hospital, a souligné que ni le Ministère, ni le comité d'éthique de la recherche, ni les CCSD n'en informent le public. Plusieurs témoins ont précisé que l'enregistrement obligatoire des essais cliniques qu'ils réclament devrait s'appliquer aux effets indésirables observés dans les résultats, de façon que cette information soit accessible au public.



8. ENCADREMENT DES ESSAIS CLINIQUES

L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada est responsable de toutes les activités de vérification de la conformité et d'application de la loi ayant trait aux médicaments et aux instruments médicaux, notamment de l'inspection des essais cliniques régis par le Ministère. À cet égard, les activités de vérification de la conformité et d'application de la loi visent à protéger la sécurité des participants aux essais et à vérifier la qualité des données issues des essais. Comme il le fait à l'égard des signalements d'effets indésirables, le Ministère adopte une approche axée sur les risques à l'égard de ses activités d'inspection. Les fonctionnaires de Santé Canada ont indiqué que les activités d'inspection doivent être adaptées et proportionnelles aux risques posés par le produit mis à l'essai.

La stratégie mise au point par Santé Canada et utilisée par les inspecteurs pour choisir les centres d'essais cliniques à inspecter consiste à prendre en considération le nombre d'essais cliniques menés au centre, le nombre de participants à l'essai clinique en question, le nombre de cas d'effets indésirables graves et imprévus observés au centre d'essais cliniques et les observations faites dans le cadre des inspections antérieures. Dans son rapport de 2011, le BVG signale toutefois que Santé Canada ne dispose pas toujours de l'information



nécessaire pour évaluer les risques puisque les promoteurs d'essais cliniques ne sont pas tenus de communiquer de l'information actualisée. Les auteurs du rapport constatent aussi que Santé Canada n'a pas respecté l'objectif d'inspection qu'il s'était fixé, soit 2 % de tous les centres d'essais cliniques, puisqu'il n'a inspecté que 1,3 % des centres. Il est également préoccupant de savoir, comme le fait observer le BVG dans son rapport, que lorsque des problèmes de non-conformité au Règlement sont relevés à la suite d'une inspection, Santé Canada met entre 56 et 142 jours pour aviser les parties des lacunes observées. Le BVG signale aussi que Santé Canada met beaucoup trop de temps à évaluer les mesures correctives proposées pour remédier aux problèmes de non-conformité.

À plusieurs reprises, les observations des témoins ont porté sur la nécessité d'exercer une surveillance sur les essais cliniques. À l'opposé, les représentants de l'industrie ont insisté pour dire que la surveillance réglementaire dont ils font actuellement l'objet est suffisante. Selon les témoignages recueillis par le comité, les essais cliniques réalisés dans la collectivité, c'est-à-dire ceux relevant des ORC, font l'objet d'une surveillance plus étroite que les essais cliniques menés dans le secteur public. Il est difficile de dire toutefois si une plus forte proportion des inspections effectuées par Santé Canada vise les essais cliniques menés dans la collectivité. Au contraire, les fonctionnaires de Santé Canada affirment que l'approche axée sur les risques que privilégie le Ministère pour décider des centres d'essais cliniques à inspecter fait en sorte que ce sont plutôt les médicaments d'avant-garde qui retiennent l'attention et ces essais sont en majeure partie réalisés dans les établissements universitaires.

9. MÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DE MALADIES RARES

L'Organisation canadienne pour les maladies rares (OCMR) définit une maladie rare comme étant une maladie qui touche moins d'une personne sur 2 000. Les médicaments servant au traitement des

maladies rares sont souvent appelés médicaments orphelins. Parce que le marché des médicaments orphelins est très petit, les entreprises hésitent souvent à investir dans ce domaine de recherche. L'OCMR a fait savoir au comité que le Canada est le seul pays développé qui n'a pas de politique sur les médicaments orphelins et que cela influe sur nos activités d'essais cliniques. De même, cette situation a une incidence sur la proportion de médicaments orphelins dont on demande l'approbation au Canada, comparativement à d'autres pays comme les É.-U. et les pays de l'UE, puisque moins de la moitié des médicaments approuvés dans ces pays ont fait l'objet d'une demande d'approbation au Canada.

Les membres ont appris que la mise en œuvre d'une politique sur les médicaments orphelins pourrait inciter les compagnies à mettre au point des médicaments orphelins et à en faire l'essai au Canada. L'absence de mesures d'encouragement conjuguée à la modestie du marché canadien a souvent incité les compagnies à faire leurs essais de médicaments ailleurs qu'au Canada et les Canadiens se trouvent ainsi privés de l'accès aux essais cliniques. De plus, une fois qu'un médicament est approuvé ailleurs, il n'est pas rare que la compagnie renonce à le faire approuver ici, parce qu'il n'y a pas de centres d'essais et pas non plus de cliniciens qui connaissent le traitement.

L'OCMR croit que le Canada pourrait adopter une politique sur les médicaments orphelins assortie de mesures d'encouragement semblables à celles en vigueur aux É.-U. et dans les pays de l'UE, par exemple : des encouragements financiers pour stimuler la mise au point de médicaments orphelins; une aide pour faciliter l'organisation d'essais cliniques adaptés à la population visée et à la nature de la maladie; une période plus longue d'exclusivité du marché; des frais moins élevés pour présenter un médicament à des fins d'approbation, etc. Une telle politique permettrait d'améliorer l'accès aux médicaments pour les Canadiens atteints de maladies rares.



4. ACCROÎTRE LA COMPÉTITIVITÉ DU CANADA À L'ÉCHELLE MONDIALE DANS LE DOMAINE DES ESSAIS CLINIQUES – LA VOIE À SUIVRE POUR AMÉLIORER L'ACCÈS AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Pourquoi les Canadiens devraient-ils s'inquiéter de l'incapacité du Canada à attirer des essais cliniques chez nous? Certains sont d'avis que les essais cliniques peuvent exposer les participants à des risques inutiles du fait que les médicaments mis à l'essai ne sont pas éprouvés et sont insensibles au fait que l'industrie est confrontée à une augmentation des coûts, mais cette vision étroite fait abstraction des avantages pour le Canada et les Canadiens de promouvoir les activités d'essais cliniques dans notre pays, qui sont décrits plus loin. Comme l'a souligné David Moher, scientifique principal pour le Programme d'épidémiologie clinique de l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, « [I]es essais cliniques sont des piliers fondamentaux qui permettent de gérer la santé de tous les Canadiens ».

Les investissements financiers des compagnies pharmaceutiques qui exploitent des centres d'essais cliniques au Canada rapportent au milieu de la recherche et aident à retenir ici des chercheurs et d'autres professionnels qualifiés associés à la réalisation des essais. La Coalition pour de meilleurs médicaments, qui est un organisme voué à la défense des patients et des groupes atteints de maladies précises, et l'OCMR exhortent toutes deux le gouvernement à promouvoir l'accroissement des essais cliniques puisque ceux-ci donnent accès rapidement à des traitements prometteurs et permettent aux professionnels de la santé de se familiariser avec les nouveaux traitements, de sorte qu'une fois qu'un médicament est approuvé par

Santé Canada, il gagne facilement en popularité. Enfin, le fait qu'un fabricant choisisse de mener un essai clinique au Canada peut avoir une incidence sur la décision de solliciter ou non l'approbation de Santé Canada à l'égard de l'utilisation du médicament. Santé Canada n'a pas de contrôle sur les médicaments qui sont soumis à son approbation au terme d'essais cliniques. Cette décision est laissée à la discrétion du fabricant, et l'un des facteurs pouvant influencer cette décision est le degré d'« ouverture » démontrée par le Canada à l'égard du produit, notamment si les essais cliniques ont été menés ici ou non. C'est donc dire que, même s'il n'est pas nécessaire que les essais cliniques soient menés ici pour qu'un médicament obtienne l'approbation de Santé Canada, cela peut influencer sur la décision de solliciter l'approbation du Ministère. Pour toutes ces raisons, le Canada doit améliorer l'infrastructure actuelle des essais cliniques afin de devenir un pays de choix pour la mise au point et la mise à l'essai de produits pharmaceutiques novateurs qui permettent d'améliorer de manière significative les traitements existants.

En termes de population et, par extension, de bassin de participants, le Canada ne peut prétendre pouvoir se comparer aux pays où l'essor des activités d'essais cliniques a été marqué ces dernières années, comme la Chine et l'Inde. Toutefois, même s'il est généralement moins coûteux de mener des essais cliniques dans des pays comme l'Inde et la Chine, des témoins ont



affirmé au comité que le manque d'uniformité du contrôle de la qualité dans les réseaux et les établissements de santé, la formation moins rigoureuse des spécialistes en essais cliniques et des scientifiques et les fréquents obstacles linguistiques peuvent poser problème. Ce sont là autant de raisons qui peuvent être invoquées pour convaincre l'industrie que le Canada est un choix plus souhaitable d'endroit où réaliser des essais cliniques. En plus de faire valoir ses forces actuelles, le Canada doit prendre des mesures concrètes pour améliorer son infrastructure d'essais cliniques et, par la même occasion, rationaliser la procédure et réduire les coûts globaux.

Peu importe les mesures à prendre pour accroître l'attrait exercé par le Canada comme pays hôte d'essais cliniques, il est crucial que la protection des participants demeure une préoccupation centrale et prioritaire sous-jacente à tous les efforts déployés pour stimuler les activités d'essais cliniques au Canada. Ce sentiment est partagé non seulement par les universitaires et les professionnels de la santé qui ont comparu devant le comité, mais aussi par des représentants de l'industrie comme Amgen Canada. De nombreux témoins sont d'avis que pour mettre en place les mesures d'encouragement nécessaires et assurer une surveillance suffisante pour que tous les intervenants fonctionnent selon les mêmes règles, le renouvellement de l'approche à l'égard des essais cliniques devra se fonder sur le principe « de la carotte et du bâton ».

1. UN APPEL EN FAVEUR D'UN LEADERSHIP FÉDÉRAL

Même si la présente étude porte exclusivement sur les essais cliniques de produits pharmaceutiques sur ordonnance, qui sont assujettis à la réglementation fédérale et financés par l'industrie, il importe de souligner que 80 % de toutes les activités de recherche clinique bénéficient de fonds fédéraux par l'intermédiaire des IRSC. C'est donc dire que le gouvernement fédéral joue un rôle important dans l'ensemble de ces

activités. Il a donc tout intérêt à mettre en œuvre les changements nécessaires pour que la recherche clinique procure le meilleur rendement possible.

À cet égard, plusieurs mesures ont déjà été prises. La Stratégie de recherche axée sur les patients (SRAP) des IRSC a été lancée en août 2011. En partenariat avec l'industrie pharmaceutique, les établissements de santé universitaires de même que les provinces et territoires, la SRAP des IRSC a été élaborée dans le but de pallier les lacunes de l'infrastructure de recherche clinique et aux difficultés liées au recrutement de patients et à la nécessité d'effectuer d'innombrables évaluations éthiques pour les essais multicentriques. Dans le cadre de cette mesure, le gouvernement fédéral a récemment annoncé l'investissement par les IRSC d'un montant pouvant aller jusqu'à 150 millions de dollars sur cinq ans. Ce montant, auquel s'ajoutera un investissement équivalent de la part des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D), contribuera à faire la promotion du Canada comme endroit de prédilection où faire de la recherche clinique et à appliquer les découvertes issues de la recherche à la pratique clinique. Le comité se réjouit des efforts déployés par les IRSC pour mettre au point, en partenariat avec l'ACISU et les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D), une entente-type d'essais cliniques, un pas important vers une rationalisation du système. Il y a toutefois lieu de noter que ce partenariat exclut un intervenant de taille dans le domaine des essais cliniques de médicaments expérimentaux, à savoir les organismes de recherche clinique.

Un Sommet canadien sur les essais cliniques a eu lieu en septembre 2011, comme l'ont signalé au comité les organisateurs de ce sommet, en l'occurrence les IRSC, les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) et l'ACISU. Ce sommet a permis à ces organisations de présenter des exposés à l'intention de représentants du gouvernement, du milieu universitaire, de centres d'essais cliniques



et de l'industrie; il semble toutefois que les représentants de comités d'éthique de la recherche ou d'ORC étaient peu nombreux. En fait, IRB Services a dit au comité que le secteur privé n'était pas invité et que cette approche n'allait que perpétuer le problème du travail en vases clos. Le sommet a abouti à l'élaboration d'un plan d'action destiné à accroître les activités d'essais cliniques intitulé *Pour votre santé et prospérité – Un plan d'action pour attirer davantage d'essais cliniques au Canada*¹³.

En ce qui concerne les efforts pour améliorer la protection des participants aux essais cliniques, certains témoins ont évoqué le rapport publié en 2008 par le Comité d'experts sur la protection des participants humains aux recherches au Canada intitulé *Aller de l'avant*¹⁴. Les auteurs de ce rapport recommandaient l'adoption d'un

système d'agrément de l'évaluation éthique de la recherche et la création du Conseil canadien de la protection des participants humains aux recherches pour mettre en œuvre le nouveau système et surveiller le fonctionnement. Cette solution aurait fait intervenir les comités d'éthique de la recherche publics et privés et aurait pu être un pas en avant vers l'élimination du cloisonnement et l'établissement d'une approche nationale commune à l'égard des essais cliniques. Les recommandations de ce rapport sont restées lettre morte et le comité a même appris que les IRSC s'étaient retirés du projet. Les IRSC ont toutefois évoqué avec optimisme les efforts de l'ONGC pour établir des normes d'évaluation éthique. Comme il est mentionné précédemment, toutefois, les témoins se sont généralement montrés réticents à adhérer aux normes de l'ONGC et, en fait, le mandat qui a servi à leur élaboration n'a pas été clairement précisé au comité.

Le comité se réjouit des efforts déployés jusqu'ici pour améliorer l'infrastructure des essais cliniques au Canada, mais craint que leurs effets soient limités. Pour que les changements nécessaires puissent se concrétiser, le comité convient que l'adoption d'une approche canadienne intégrée exige un solide leadership fédéral, étant donné le rôle du gouvernement fédéral dans le financement et la réglementation des essais cliniques.

¹³ Plan d'action, [http://www.acisu.org/?document&id=345&__utma=1.596578271.1345211851.1345211851.1345211851.1&__utmb=1.1.10.1345211851&__utmc=1&__utmz=1.1345211851.1.1.utmcsr=\(direct\)|utmccn=\(direct\)|utmcmd=\(none\)&__utmvl=-&__utmkl=17333689](http://www.acisu.org/?document&id=345&__utma=1.596578271.1345211851.1345211851.1345211851.1&__utmb=1.1.10.1345211851&__utmc=1&__utmz=1.1345211851.1.1.utmcsr=(direct)|utmccn=(direct)|utmcmd=(none)&__utmvl=-&__utmkl=17333689)

¹⁴ Rapport *Aller de l'avant*, http://www.novetechethics.ca/files/files/Policy/Research_Ethics/Moving_Ahead.pdf.

Le comité recommande donc que le gouvernement fédéral joue un rôle de chef de file pour faciliter, coordonner et encourager la mise en place d'une vaste infrastructure d'essais cliniques, c'est-à-dire qu'il :

- crée un Cadre national de coordination des essais cliniques chargé de montrer la voie à suivre, de faire valoir l'importance des essais cliniques et les avantages d'y participer, de contribuer à faire du Canada un endroit de prédilection où réaliser des essais cliniques et d'agir comme un point de liaison entre l'industrie et les réseaux;
- convoque la Conférence fédérale/provinciale/territoriale des ministres de la Santé pour discuter des initiatives en cours dans leurs territoires de compétence respectifs dans le but de mettre en commun les pratiques exemplaires et de réduire les chevauchements;
- veille à ce que tous les intervenants concernés participent aux discussions, aux consultations et aux activités portant sur l'établissement de cette infrastructure. [Recommandation 1]

2. ENREGISTREMENT OBLIGATOIRE DES ESSAIS CLINIQUES

Le comité a entendu des témoignages convaincants au sujet de l'importance d'enregistrer les essais cliniques sur un site Web public, comme moyen d'améliorer la transparence. Matthew Herder, professeur adjoint à l'Institut de la loi en santé de l'Université Dalhousie, a cité trois raisons pour expliquer l'urgence d'instaurer une transparence accrue en matière d'essais cliniques. Premièrement, le fait de garder secrets les résultats d'essais cliniques va à l'encontre d'un principe fondamental de l'éthique de la recherche puisqu'il prive les participants de la possibilité de bénéficier des connaissances acquises grâce à leur participation, d'où un rapport bienfaits-méfaisants inacceptable. Deuxièmement, les changements relatifs aux connaissances scientifiques et au développement de produits du genre de ceux mis au point grâce aux percées réalisées dans le domaine des médicaments personnalisés, exigent, selon lui,

une plus grande transparence pour renforcer la base de connaissances. Troisièmement, ce témoin est d'avis qu'une transparence accrue créera des possibilités d'innovation en raison, a-t-il dit, de la diminution du nombre de recherches et d'initiatives de développement redondantes, et permettra aux fabricants de médicaments de combiner leurs données à celles générées par d'autres compagnies et il leur sera ainsi plus facile de faire une évaluation prédictive au sujet des





produits qu'ils sont en train de mettre au point. La protection des droits actuellement conférés par les brevets et de l'exclusivité des données viendrait à bout de la réticence des compagnies pharmaceutiques à permettre à des concurrents d'avoir accès à leurs données.

En plus des raisons énumérées par M. Herder, la transparence accrue découlant de l'enregistrement des essais cliniques contribuerait aussi à atténuer bon nombre des préoccupations soulevées par les témoins. L'enregistrement obligatoire de tous les éléments de données de l'OMS permettrait aux intervenants d'avoir accès à de l'information sur tous les essais réalisés avec un nouveau médicament, notamment ceux qui ont pris fin prématurément, ceux dont les résultats sont négatifs et ceux qui ont nécessité le retrait de patients en raison d'une absence de réaction au médicament ou d'effets indésirables. De même, un degré de transparence maximal donnera accès à de l'information sur des groupes de participants d'âge précis sur lesquels un médicament a été testé, peu importe que ce médicament ait ou non été approuvé pour ce groupe d'âge.

Le comité convient que la mise au point de médicaments, tout comme la recherche en santé, doivent avoir pour but de créer un ensemble de données probantes sur lesquelles les décideurs et les professionnels de la santé peuvent s'appuyer pour prendre les décisions les plus éclairées possible au sujet de l'affectation des ressources en santé. La transparence nécessaire pour arriver à ce résultat ne sera pas atteinte par une « gouvernance modérée », comme l'a souligné Trudo Lemmens, Chaire Scholl en droit et politique de la santé de l'Université de Toronto, lors de sa comparution devant le comité. La transparence ne sera possible que si l'on rend obligatoire l'enregistrement des essais cliniques. Pour ce qui est de l'endroit où il faudrait consigner les essais cliniques canadiens pour que les renseignements y afférents soient accessibles au public, il semble qu'il est inutile de créer un site Web canadien spécialement destiné à cet effet, étant donné le degré d'intérêt international et le nombre de sites reconnus par l'OMS déjà existants. Compte tenu de la proximité du Canada avec les É.-U., et du fait que le site Web américain clinicaltrials.gov est celui où sont consignés le plus grand nombre d'essais cliniques, il serait peut-être préférable d'exiger que l'enregistrement se fasse sur ce site.



Le comité recommande donc que le ministre de la Santé :

- prenne immédiatement des mesures pour exiger l'enregistrement du plus grand nombre d'essais cliniques possible, en vertu des pouvoirs législatifs et réglementaires dont il dispose à l'heure actuelle;
- détermine et propose les modifications à apporter à la *Loi sur les aliments et drogues* et/ou à la réglementation des essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour obliger les fabricants à consigner un vaste ensemble de données sur les essais cliniques de phases II et III sur un site Web reconnu par l'OMS avant de recruter des participants. Les renseignements consignés doivent comprendre, sans s'y limiter, tous les résultats, les effets indésirables, le retrait de participants (sans divulguer leur identité) et les essais prématurément abandonnés;
- exige que tous les essais cliniques réalisés à l'étranger et utilisés à l'appui des demandes d'autorisation de mise en marché au Canada respectent des normes d'enregistrement équivalentes;
- prenne des mesures pour appliquer rigoureusement la présente recommandation afin de veiller à la transparence du déroulement des essais cliniques et des processus en vigueur à Santé Canada. [Recommandation 2]

3. ÉTABLIR DES NORMES ET UN SYSTÈME D'AGRÉMENT DES COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Il semble que les comités d'éthique de la recherche ont surmonté leur méfiance mutuelle initiale, reconnaissent maintenant la nécessité de se doter d'une norme d'évaluation éthique et ont démontré leur volonté d'y contribuer afin de remédier au cloisonnement actuel qui nuit aux investissements dans les essais cliniques au Canada. Le comité se réjouit des initiatives prises en ce sens par les intervenants ces dernières années, mais s'inquiète de ce que ces initiatives, si elles avaient été menées à terme, auraient peut-être abouti à des approches disparates, parce les discussions ne se sont pas déroulées en présence de tous les intervenants. En

conséquence, il y a deux volets d'essais cliniques: un en milieu universitaire et un autre dans la collectivité dirigé par les ORC. Il est inacceptable d'exclure l'un ou l'autre des intervenants centraux, notamment les ORC privés, des discussions concernant l'infrastructure des essais cliniques dans notre pays. Si le Canada veut arriver à rationaliser l'approche adoptée à l'égard des essais cliniques, alors il faut que la même norme s'applique à tous les essais de médicaments non approuvés, que ceux-ci soient menés en milieu universitaire ou dans la collectivité par des ORC.

Le comité est déçu de constater que les normes de l'ONGC en matière d'évaluation éthique de la recherche, que les IRSC considèrent comme un important progrès, soient décrites par plusieurs témoins comme étant une source de problèmes



parce qu'elles ajoutent à la complexité du système, ne satisfont pas aux exigences de la réglementation et des politiques actuelles et, parce qu'elles ne sont pas obligatoires, ne contribuent pas nécessairement à l'instauration d'une infrastructure d'évaluation éthique uniforme au Canada. De plus, la procédure utilisée pour concevoir la norme de l'ONGC n'a pas été discutée; il est difficile de savoir si les intérêts de toutes les parties concernées ont été pris en considération.

Il semble que l'un des obstacles à l'élaboration d'une norme nationale d'évaluation éthique réside dans la disparité des lois provinciales en matière de protection des renseignements personnels. Le document *International and Canadian Activities Related to the Ethical Review of Clinical Trials* préparé par Santé Canada en mars 2012 se penche sur les activités d'évaluation éthique de la recherche dans l'ensemble des provinces et présente un tableau récapitulatif des répercussions juridiques des lois nationales sur la protection des renseignements personnels sur cette évaluation¹⁵.



Il est clair qu'il existe des obstacles à l'établissement d'une norme nationale d'évaluation éthique. Néanmoins, pour arriver à rationaliser la procédure pour que le déroulement des essais cliniques soit plus efficace et que les participants puissent jouir de la même protection, il doit y avoir une norme nationale qui régit tous les aspects de l'évaluation éthique, y compris sans s'y limiter, les contrats (ou les ententes d'essais cliniques) entre le promoteur et une institution ou un chercheur, qui précisent les paramètres applicables à la rémunération et aux frais, le consentement éclairé, les essais contre placebo par rapport aux essais face-à-face, et l'examen des effets indésirables signalés. Pour que tous les essais cliniques de médicaments non approuvés soient évalués de façon uniforme et efficace, l'adoption d'une norme nationale peut se faire par le biais d'un programme d'agrément, comme le recommandaient en 2008 les auteurs du rapport *Aller de l'avant*. La mise en place d'une véritable norme nationale d'évaluation éthique devra reposer sur le travail diligent et bien intentionné qui a déjà été amorcé.

¹⁵ Marianne Vanderwel, "International and Canadian Activities Related to the Ethical Review of Clinical Trials", March 2012.



Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada d'amorcer sans délai la mise en place d'un programme d'agrément des comités d'éthique de la recherche. À cette fin, Santé Canada veillera le plus tôt possible :

- à lancer des pourparlers, de concert avec les provinces et territoires, en vue de l'adoption d'une norme nationale applicable aux comités d'éthique de la recherche, qui :
 - régira tous les aspects des évaluations éthiques, y compris, sans s'y limiter, les contrats ou les ententes d'essais cliniques assortis de paramètres applicables à la rémunération et aux frais, au consentement éclairé, au contrôle par placebo par rapport à l'efficacité comparative et à l'examen des effets indésirables signalés;
 - pourra s'appliquer à l'examen de tous les essais cliniques de médicaments non approuvés au Canada;
 - pourra servir de fondement à l'agrément des comités d'éthique de la recherche institutionnels et privés;
- à surveiller la mise en œuvre d'un programme d'agrément de l'évaluation éthique qui permette :
 - d'évaluer les comités d'éthique de la recherche chargés d'examiner, d'approuver et de surveiller les essais cliniques de médicaments non approuvés et de leur accorder l'agrément;
 - d'orienter la formation des membres des comités d'éthique de la recherche. [Recommandation 3]

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé modifie la réglementation sur les essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour préciser que toute mention d'un comité d'éthique de la recherche renvoie à un comité d'éthique de la recherche agréé. [Recommandation 4]

4. FACILITER LE RECRUTEMENT DE PARTICIPANTS, NOTAMMENT CEUX ISSUS DE SOUS-GROUPES VULNÉRABLES, GRÂCE À LA CRÉATION DE RÉSEAUX

À maintes reprises, des témoins ont affirmé au comité que, du point de vue du promoteur,

la collaboration et le réseautage entre les établissements universitaires, les réseaux de recherche et les groupes de patients contribuent à rationaliser les essais cliniques et à faciliter le recrutement de patients, et qu'il améliore du même coup l'accès aux médicaments expérimentaux pour le patient. Les réseaux sont décrits comme



un moyen d'accélérer la mise en marche des essais cliniques dans de multiples centres d'un bout à l'autre du pays. Ils permettent de mettre en commun les ressources, comme les comités d'éthique de la recherche, et renforcent la capacité de recruter des patients. Un réseau tient aussi lieu de guichet centralisé pour les promoteurs, peut donner accès à des spécialistes en conception d'essais cliniques et peut offrir un portail aux essais cliniques en cours.

Tout au long de la présente étude, le comité a recueilli des preuves qui témoignent de la réticence à recruter des participants aux essais cliniques dans certains sous-groupes vulnérables de la population. Bien que certains groupes ont toujours été mis de côté pour des raisons d'ordre éthique, des témoins soutiennent pour leur part qu'étant donné que ces groupes seront de toute façon exposés au produit une fois que celui-ci sera mis sur le marché, il est contraire à l'éthique de les exclure des essais cliniques. Le comité a appris que ces sous-groupes, qui comprennent les enfants, les aînés ainsi que les femmes enceintes et allaitantes, sont souvent exclus automatiquement sans même qu'on envisage la possibilité de les inclure. Dans d'autres cas, il semble que ces groupes sont exclus parce qu'ils ne réagissent peut-être pas aussi bien que le groupe d'essai habituellement choisi et risquent de réduire la mesure de l'efficacité d'un médicament.

Si le comité voit d'un bon œil l'ébauche du document d'orientation de Santé Canada sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, *Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse de données selon le sexe*, il a confiance que le Ministère examinera attentivement toutes les observations qui lui seront soumises et y donnera suite et qu'il publiera un document final dans les plus brefs délais. Les membres se réjouissent aussi du travail du Comité consultatif d'experts sur les initiatives

pédiatriques de Santé Canada et l'exhortent à orienter l'inclusion d'enfants dans les essais cliniques. De plus, il semble que les réseaux, comme le Réseau de recherche en santé des enfants et des mères (RRSEM), peuvent faciliter l'organisation d'essais cliniques qui permettent l'inclusion de ces groupes. Malgré ces efforts soutenus, le comité estime nécessaire d'exiger que les fabricants de nouveaux médicaments mettent leurs produits à l'essai auprès d'une population représentative de celle qui risque vraisemblablement de faire usage du produit, si sa mise en marché est approuvée. La mise en œuvre de cette recommandation permettra de garantir aux intervenants que l'approbation de mise en marché se fonde sur des données d'essais cliniques probantes recueillies auprès de tous les sous-groupes de population concernés.

Le comité recommande donc que le Cadre national de coordination des essais cliniques :

- encourage la création de réseaux de recherche dans la foulée de l'objectif qu'il s'est fixé de promouvoir l'importance des essais cliniques;
- encadre les réseaux de recherche pour qu'ils centralisent l'évaluation éthique de la recherche et créent des bases de données de patients qui souhaitent que leur candidature soit prise en considération en vue d'essais cliniques. [Recommandation 5]

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé :

- modifie la réglementation sur les essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour préciser que les essais cliniques doivent être conçus de façon à faire appel à la même population que celle qui risque vraisemblablement de faire usage d'un médicament, une fois que sa mise en marché au Canada aura été approuvée;
- modifie sa procédure d'approbation des médicaments pour préciser que la mise en marché ne sera approuvée que si les preuves cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité du produit comprennent des données sur tous les groupes de population qui risquent vraisemblablement de faire usage de ce médicament, une fois que sa mise en marché au Canada aura été approuvée. [Recommandation 6]

5. UNE POLITIQUE SUR LES MÉDICAMENTS ORPHELINS POUR LE CANADA

Le comité s'inquiète de ce que les Canadiens atteints de maladies rares n'ont accès ici qu'à la moitié des produits pharmaceutiques vendus aux États-Unis. Même si l'autorisation de mise en marché n'est pas conditionnelle à la conduite d'essais cliniques au Canada, il reste que l'accroissement des activités d'essais cliniques dans ce domaine comporte de nombreux avantages. Par exemple, il permet aux patients d'avoir accès plus rapidement aux nouveaux médicaments, il permet aux professionnels de la santé de se familiariser avec les nouveaux traitements disponibles et il peut influencer la décision d'une compagnie de demander l'autorisation de commercialiser son produit.

La population du Canada est toutefois relativement modeste comparativement à celle de la plupart des autres pays, en particulier ceux qui lui font concurrence pour l'obtention d'investissements dans les essais cliniques. Le recrutement de patients est déjà tout un défi pour les maladies qui affectent une vaste proportion de la population; et il l'est d'autant plus dans le cas des maladies rares, puisque celles-ci ne touchent qu'une personne sur 2 000. Afin de stimuler les investissements

dans les essais cliniques de médicaments servant au traitement de maladies rares, le Canada doit soutenir l'innovation en mettant en œuvre une politique sur les médicaments orphelins qui lui permette de soutenir la concurrence des autres pays développés dans ce domaine.

Le 3 octobre 2012, Santé Canada a annoncé deux mesures visant à répondre aux besoins spéciaux des Canadiens aux prises avec une maladie rare : un cadre qui facilitera la mise au point et l'autorisation des médicaments orphelins et un portail Web pour faciliter l'accès à l'information. Le comité se réjouit d'apprendre que les choses bougent dans ce dossier important.





Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada d'inclure les éléments suivants dans son Cadre relatif aux médicaments orphelins au Canada :

- la création d'un « statut de médicament orphelin » pour les médicaments en voie d'être mis au point pour traiter certaines maladies rares;
- la facilitation de la conception des essais cliniques de médicaments orphelins expérimentaux;
- l'abolition ou la réduction des frais de service imposés par Santé Canada pour faire l'étude des présentations de médicaments orphelins;
- la prolongation de la période d'exclusivité du marché pour les médicaments orphelins. [Recommandation 7]

Le comité recommande en outre que le Cadre national de coordination des essais cliniques :

- fasse la promotion du Canada comme endroit de prédilection où réaliser des essais cliniques de médicaments orphelins;
- exige la tenue de consultations auprès des intervenants concernés, notamment l'Organisation canadienne pour les maladies rares, afin de trouver des façons d'améliorer et de maximiser le recrutement de patients pour les essais. [Recommandation 8]

6. EXAMINER LES DISPOSITIONS RELATIVES À LA PROTECTION PAR BREVET ET LES ENCOURAGEMENTS FISCAUX

Selon les représentants de l'industrie, les problèmes liés aux encouragements fiscaux et à la durée de validité des brevets ont pour effet de décourager les investissements dans les essais cliniques au Canada. À propos des encouragements fiscaux, ils ont affirmé que les changements apportés au Programme d'encouragements fiscaux à la recherche scientifique et au développement expérimental (RS&DE) dans le budget fédéral de 2012 ne contribueront pas à l'avancement des essais cliniques au Canada. Ce programme est

un programme fédéral d'encouragements fiscaux visant à inciter les entreprises canadiennes de tous les secteurs d'activités à faire de la recherche et développement (R&D) au Canada. Ce programme accorde aux demandeurs des remboursements et/ou des crédits d'impôt pour les travaux admissibles de R&D effectués au Canada¹⁶. Les avantages accordés en vertu de ce programme ont été réduits dans le dernier budget fédéral (par exemple, le taux du crédit d'impôt général est passé de 20 à 15 %).

Au sujet de la durée de validité des brevets, les représentants de l'industrie ont exprimé l'avis que le Canada accusait un retard par rapport aux autres pays en matière de protection par brevet, d'où la moins grande motivation des compagnies installées

¹⁶ Agence du revenu du Canada, Programme d'encouragements fiscaux à la recherche scientifique et au développement expérimental (RS&DE), <http://www.cra-arc.gc.ca/txcrdt/sred-rsde/menu-fra.html>.



ici à rechercher l'innovation. Il semble que le Canada devrait adopter des mesures de restauration des brevets de façon que la protection par brevet soit rétablie pour une partie du temps où un médicament en est à l'étape de l'essai clinique, comme c'est le cas aux É.-U. Il est en outre recommandé que le Canada prolonge de 8 à 10 ans la période de protection des données, pour qu'elle soit comparable à ce qui est prévu dans les dispositions en vigueur au sein de l'Union européenne. L'examen de ces questions risque d'être encore plus crucial, si les recommandations du comité, comme celles prévoyant l'élargissement des essais cliniques et l'enregistrement obligatoire des données, sont mises en œuvre.

Le comité n'a pas examiné ces questions à fond; il est toutefois conscient que l'industrie pharmaceutique les a soulevées par le passé et dans différents contextes. Le comité convient que ces enjeux ont une incidence sur l'attrait exercé par le Canada comme pays où mener des essais cliniques et, en fait, comme pays de prédilection au chapitre de l'innovation issue de la R&D.

Le comité recommande donc que le gouvernement fédéral crée un comité consultatif d'experts chargé de faire une étude approfondie des questions de propriété intellectuelle et d'encouragements fiscaux soulevées par les intervenants au cours de la présente étude afin d'examiner des solutions possibles et de recommander des changements qui contribueront à améliorer la compétitivité globale du Canada dans le domaine de la mise au point de nouveaux médicaments. [Recommandation 9]

7. AUTRES OBSERVATIONS

Une fois que des normes d'essais cliniques générales auront été mises en place et que l'agrément des comités d'éthique de la recherche aura été rendu obligatoire, le comité a confiance que le nombre d'essais cliniques menés au Canada augmentera. Le comité croit aussi que l'accroissement du nombre d'essais comparatifs de l'efficacité profitera aux soins de santé, au milieu de la recherche et, au bout du compte, aux médicaments personnalisés. Conjuguée à l'enregistrement obligatoire d'un vaste ensemble de données pour tous les essais cliniques, notamment les résultats, cette augmentation permettra aux payeurs d'avoir accès à des données sur les avantages supplémentaires des nouveaux médicaments, découragera peut-être la mise au point de succédanés et stimulera l'innovation, notamment la mise au point de médicaments personnalisés. La réglementation des essais cliniques ne limite pas leur conception et ne devrait pas, en conséquence, freiner de façon importante l'innovation en matière de médicaments personnalisés. Les fonctionnaires de Santé Canada ont néanmoins fait savoir que le Ministère collabore avec l'industrie afin de trouver des façons d'optimiser la mise au point de médicaments personnalisés, et le comité encourage cette collaboration.

Certaines préoccupations ont été exprimées au sujet de l'encadrement des essais cliniques. Si certains témoins privilégient la création d'une entité indépendante pour assurer cet encadrement, d'autres estiment que l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments doit améliorer sa stratégie d'inspection et son efficacité. Le Bureau du vérificateur général du Canada partage ces réserves, et Santé Canada a réagi en souscrivant aux recommandations du BVG. Le comité est impatient de voir les progrès accomplis par le Ministère en vue de la mise en œuvre des changements en question.



Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada de donner suite sans délai aux recommandations formulées par le vérificateur général du Canada dans le chapitre 4 de son rapport de novembre 2011, à savoir :

- renforcer l'approche fondée sur les risques pour surveiller et évaluer les déclarations d'effets indésirables des médicaments;
- fixer des délais pour l'envoi aux centres d'essais cliniques d'avis officiels de non-conformité;
- améliorer l'accès du public à l'information sur les essais cliniques autorisés, y compris aux résultats des inspections des centres d'essais cliniques.

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada de s'attaquer aux autres problèmes relevés dans le rapport et prenne immédiatement des mesures pour :

- concrétiser son objectif d'inspecter 2 % des centres d'essais cliniques;
- mettre fin à la compilation manuelle des déclarations d'effets indésirables grâce à la mise en œuvre en bonne et due forme d'un système de déclaration électronique. [Recommandation 10]

Même si certains des changements nécessaires à la modernisation et à la rationalisation des essais cliniques au Canada peuvent être accomplis grâce à la mise à jour de la réglementation, la *Loi sur les aliments et drogues* du Canada est aussi considérée comme un obstacle à cet égard. Le projet de loi C-51, qui a été présenté en 2008, mais qui n'a jamais dépassé le stade de la deuxième lecture à la Chambre des communes, a été cité par certains témoins comme un exemple de mesure législative qui renferme des dispositions essentielles à la modernisation de la réglementation des médicaments au Canada, comme le pouvoir conféré au ministre d'exiger certains renseignements, d'ordre personnel ou commercial, par exemple, et dans certains cas,

de les communiquer. Certains témoins ont souligné que le manque de transparence à Santé Canada ne se limite pas aux paramètres des essais cliniques et, en fait, entoure de mystère toute la procédure d'approbation des médicaments. À cet égard, ils estiment qu'il faut mettre à jour la *Loi sur les aliments et drogues* pour faciliter la communication d'information. Enfin, des témoins ont insisté sur la nécessité d'imposer des peines substantielles à ceux qui dérogent à la réglementation des essais cliniques. À l'heure actuelle, la *Loi sur les aliments et drogues* prévoit une amende maximale de 5000 \$, ou trois ans d'emprisonnement. Des témoins ont vivement plaidé en faveur d'un resserrement de ces peines.



Le comité recommande donc que le ministre de la Santé apporte les changements nécessaires à la *Loi sur les aliments et drogues* pour qu'elle confère les pouvoirs nécessaires à l'instauration d'une transparence accrue, prévoie des peines plus sévères et comporte d'autres dispositions essentielles à la modernisation de la réglementation des médicaments au Canada. [Recommandation 11]

La mise en œuvre des recommandations proposées dans le présent rapport devrait contribuer à améliorer l'infrastructure des essais cliniques au Canada. Il importe toutefois d'assurer un suivi pour voir si ces mesures produisent les résultats souhaités. À cette fin, le comité formule la recommandation finale suivante :

Le comité recommande que Santé Canada crée un mécanisme pour faire un suivi et mesurer à intervalles réguliers l'impact qu'aura la mise en œuvre des présentes recommandations sur les activités d'essais cliniques au Canada et fasse rapport publiquement des progrès accomplis à cet égard. [Recommandation 12]

Bien que le comité ait recommandé de rendre obligatoire l'enregistrement des essais cliniques pour remédier au manque de transparence à cet égard, il constate que plusieurs témoins se disent généralement préoccupés par le manque de transparence de Santé Canada au chapitre de l'approbation et de la surveillance des médicaments. Dans le même ordre d'idées, certains témoins affirment s'inquiéter de la fréquence à laquelle Santé Canada ne parvient pas à respecter ses propres échéanciers en ce qui a trait à l'approbation des médicaments. Pour cette raison, le comité compte poursuivre l'étude de ces questions au cours des phases subséquentes de la présente étude.



5. CONCLUSION

Au cours de la première étape de son étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance, le comité a examiné en détail la situation des essais cliniques de médicaments non approuvés au Canada. La baisse des activités d'essais cliniques observée ces dernières années a entraîné une diminution des investissements dans la recherche et le développement au Canada, a freiné l'accès aux nouveaux médicaments pour les patients et, en fin de compte, a réduit le nombre de médicaments soumis à l'approbation de Santé Canada en raison de la perception de plus en plus répandue selon laquelle le Canada n'est pas « sympathique » aux fabricants de médicaments.

Le Canada a fait preuve d'une trop grande passivité et, pendant trop longtemps, il s'est fié à sa réputation de pays offrant des installations de recherche de qualité supérieure pour attirer des essais cliniques. L'absence d'infrastructure d'essais cliniques a fait en sorte que la lenteur et la lourdeur de la procédure l'emportent maintenant sur les avantages dont jouissait le Canada en raison de la qualité supérieure des essais sur laquelle il pouvait compter pour produire des résultats. De plus, au fil des ans, d'autres pays ont amélioré la qualité de leur offre et sont maintenant en mesure d'en faire autant à un coût bien moindre. Le Canada doit mettre

en œuvre une norme d'évaluation éthique afin de réduire le délai de mise en marche des essais cliniques. Il doit établir un système d'agrément des comités d'éthique de la recherche pour veiller à ce que la norme soit respectée et doit exiger que les comités d'éthique de la recherche chargés de l'examen des essais cliniques de médicaments non approuvés aient obtenu leur agrément.

En matière de transparence des essais cliniques, le Canada accuse un retard important par rapport aux normes en vigueur dans les pays de l'Union européenne et aux États-Unis. L'enregistrement des essais cliniques et l'accès du public à tout un éventail de renseignements au sujet de ces essais sont obligatoires dans ces pays depuis au moins cinq ans. Malgré les engagements répétés du Canada à leur égard, il n'y a guère eu de progrès jusqu'ici.

C'est maintenant que le Canada doit agir. La mise en œuvre des recommandations contenues dans le présent rapport contribuera à améliorer l'infrastructure des essais cliniques, la position concurrentielle du Canada dans le monde au chapitre des essais cliniques et enfin, l'accès des Canadiens à des médicaments novateurs.



ANNEXE A – LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

ACISU	Association canadienne des institutions de santé universitaires	É.-U.	États-Unis
AEM	Agence européenne des médicaments	FIIM	Fédération internationale de l'industrie du médicament
ADC	Avis de conformité	ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
BEC	Bureau des essais cliniques	IRSC	Instituts de recherche en santé
BVG	Bureau du vérificateur général	OCMR	Organisation canadienne pour les maladies rares
CCSD	Conseil de contrôle de la sauvegarde des données	OCREB	Ontario Cancer Research Ethics Board
CER	Comité d'éthique de la recherche	OMS	Organisation mondiale de la santé
DEC	Demande d'essais cliniques	ONGC	Office des normes générales du Canada
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments	ORC	Organisme de recherche sous contrat
DIN	numéro d'identification du médicament	PAS	Programme d'accès spécial
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques	PDN	Présentation de drogue nouvelle
DPT	Direction des produits thérapeutiques	SRAP	Stratégie de recherche axée sur les patients
EPTC2	Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (2e édition)	UE	Union européenne



ANNEXE B – LISTE DE RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATION 1

Le comité recommande donc que le gouvernement fédéral joue un rôle de chef de file pour faciliter, coordonner et encourager la mise en place d'une vaste infrastructure d'essais cliniques, c'est-à-dire qu'il :

- crée un Cadre national de coordination des essais cliniques chargé de montrer la voie à suivre, de faire valoir l'importance des essais cliniques et les avantages d'y participer, de contribuer à faire du Canada un endroit de prédilection où réaliser des essais cliniques et d'agir comme un point de liaison entre l'industrie et les réseaux;
- convoque la Conférence fédérale/provinciale/territoriale des ministres de la Santé pour discuter des initiatives en cours dans leurs territoires de compétence respectifs dans le but de mettre en commun les pratiques exemplaires et de réduire les chevauchements;
- veille à ce que tous les intervenants concernés participent aux discussions, aux consultations et aux activités portant sur l'établissement de cette infrastructure.

RECOMMANDATION 2

Le comité recommande donc que le ministre de la Santé :

- prenne immédiatement des mesures pour exiger l'enregistrement du plus grand nombre d'essais cliniques possible, en vertu des pouvoirs législatifs et réglementaires dont il dispose à l'heure actuelle;
- détermine et propose les modifications à apporter à la *Loi sur les aliments et drogues* et/ou à la réglementation des essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour obliger les fabricants à consigner un vaste ensemble de données sur les essais cliniques de phases II et III sur un

site Web reconnu par l'OMS avant de recruter des participants. Les renseignements consignés doivent comprendre, sans s'y limiter, tous les résultats, les effets indésirables, le retrait de participants (sans divulguer leur identité) et les essais prématurément abandonnés;

- exige que tous les essais cliniques réalisés à l'étranger et utilisés à l'appui des demandes d'autorisation de mise en marché au Canada respectent des normes d'enregistrement équivalentes;
- prenne des mesures pour appliquer rigoureusement la présente recommandation afin de veiller à la transparence du déroulement des essais cliniques et des processus en vigueur à Santé Canada.

RECOMMANDATION 3

Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada d'amorcer sans délai la mise en place d'un programme d'agrément des comités d'éthique de la recherche. À cette fin, Santé Canada veillera le plus tôt possible :

- à lancer des pourparlers, de concert avec les provinces et territoires, en vue de l'adoption d'une norme nationale applicable aux comités d'éthique de la recherche, qui :
 - régira tous les aspects des évaluations éthiques, y compris, sans s'y limiter, les contrats ou les ententes d'essais cliniques assortis de paramètres applicables à la rémunération et aux frais, au consentement éclairé, au contrôle par placebo par rapport à l'efficacité comparative et à l'examen des effets indésirables signalés;
 - pourra s'appliquer à l'examen de tous les essais cliniques de médicaments non approuvés au Canada;



- pourra servir de fondement à l'agrément des comités d'éthique de la recherche institutionnels et privés;
- à surveiller la mise en œuvre d'un programme d'agrément de l'évaluation éthique qui permette :
 - d'évaluer les comités d'éthique de la recherche chargés d'examiner, d'approuver et de surveiller les essais cliniques de médicaments non approuvés et de leur accorder l'agrément;
 - d'orienter la formation des membres des comités d'éthique de la recherche.

RECOMMANDATION 4

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé modifie la réglementation sur les essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour préciser que toute mention d'un comité d'éthique de la recherche renvoie à un comité d'éthique de la recherche agréé.

RECOMMANDATION 5

Le comité recommande donc que le Cadre national de coordination des essais cliniques :

- encourage la création de réseaux de recherche dans la foulée de l'objectif qu'il s'est fixé de promouvoir l'importance des essais cliniques;
- encadre les réseaux de recherche pour qu'ils centralisent l'évaluation éthique de la recherche et créent des bases de données de patients qui souhaitent que leur candidature soit prise en considération en vue d'essais cliniques.

RECOMMANDATION 6

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé :

- modifie la réglementation sur les essais cliniques énoncée à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour préciser que les essais cliniques doivent être conçus de façon à faire appel à la même population que celle qui

risque vraisemblablement de faire usage d'un médicament, une fois que sa mise en marché au Canada aura été approuvée;

- modifie sa procédure d'approbation des médicaments pour préciser que la mise en marché ne sera approuvée que si les preuves cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité du produit comprennent des données sur tous les groupes de population qui risquent vraisemblablement de faire usage de ce médicament, une fois que sa mise en marché au Canada aura été approuvée.

RECOMMANDATION 7

Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada d'inclure les éléments suivants dans son Cadre relatif aux médicaments orphelins au Canada :

- la création d'un « statut de médicament orphelin » pour les médicaments en voie d'être mis au point pour traiter certaines maladies rares;
- la facilitation de la conception des essais cliniques de médicaments orphelins expérimentaux;
- l'abolition ou la réduction des frais de service imposés par Santé Canada pour faire l'étude des présentations de médicaments orphelins;
- la prolongation de la période d'exclusivité du marché pour les médicaments orphelins.

RECOMMANDATION 8

Le comité recommande en outre que le Cadre national de coordination des essais cliniques :

- fasse la promotion du Canada comme endroit de prédilection où réaliser des essais cliniques de médicaments orphelins;
- exige la tenue de consultations auprès des intervenants concernés, notamment l'Organisation canadienne pour les maladies rares, afin de trouver des façons d'améliorer et de maximiser le recrutement de patients pour les essais.



RECOMMANDATION 9

Le comité recommande donc que le gouvernement fédéral crée un comité consultatif d'experts chargé de faire une étude approfondie des questions de propriété intellectuelle et d'encouragements fiscaux soulevées par les intervenants au cours de la présente étude afin d'examiner des solutions possibles et de recommander des changements qui contribueront à améliorer la compétitivité globale du Canada dans le domaine de la mise au point de nouveaux médicaments.

RECOMMANDATION 10

Le comité recommande donc que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada de donner suite sans délai aux recommandations formulées par le vérificateur général du Canada dans le chapitre 4 de son rapport de novembre 2011, à savoir :

- renforcer l'approche fondée sur les risques pour surveiller et évaluer les déclarations d'effets indésirables des médicaments;
- fixer des délais pour l'envoi aux centres d'essais cliniques d'avis officiels de non-conformité;
- améliorer l'accès du public à l'information sur les essais cliniques autorisés, y compris aux résultats des inspections des centres d'essais cliniques.

Le comité recommande en outre que le ministre de la Santé ordonne à Santé Canada de s'attaquer aux autres problèmes relevés dans le rapport et prenne immédiatement des mesures pour :

- concrétiser son objectif d'inspecter 2 % des centres d'essais cliniques;
- mettre fin à la compilation manuelle des déclarations d'effets indésirables grâce à la mise en œuvre en bonne et due forme d'un système de déclaration électronique.

RECOMMANDATION 11

Le comité recommande donc que le ministre de la Santé apporte les changements nécessaires à la *Loi sur les aliments et drogues* pour qu'elle confère les pouvoirs nécessaires à l'instauration d'une transparence accrue, prévoie des peines plus sévères et comporte d'autres dispositions essentielles à la modernisation de la réglementation des médicaments au Canada.

RECOMMANDATION 12

Le comité recommande que Santé Canada crée un mécanisme pour faire un suivi et mesurer à intervalles réguliers l'impact qu'aura la mise en œuvre des présentes recommandations sur les activités d'essais cliniques au Canada et fasse rapport publiquement des progrès accomplis à cet égard.



ANNEXE C – TÉMOINS

Le mercredi 28 mars 2012

Santé Canada	Paul Glover, sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) Barbara Sabourin, directrice générale, Direction des produits thérapeutiques, DGPSA Dr Robert Cushman, directeur général, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques DGPSA
--------------	---

Le jeudi 29 mars 2012

Instituts de recherche en santé du Canada	Dr Alain Beaudet, président
Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments	Dr Robert Peterson, directeur exécutif
Santé Canada	Barbara Sabourin, directrice générale, Direction des produits thérapeutiques, DGPSA Dr John Patrick Stewart, directeur/par. int., Bureau des essais cliniques, DPT Kimby Barton, directrice, Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques, DPT

Le mercredi 4 avril 2012

Santé Canada	Paul Glover, sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) Barbara Sabourin, directrice générale, Direction des produits thérapeutiques, DGPSA Dr John Patrick Stewart, directeur/par. int., Bureau des essais cliniques, DPT
Bureau du vérificateur général du Canada	Louise Dubé, directrice principale Neil Maxwell, vérificateur général adjoint



Le mercredi 25 avril 2012

Amgen Canada Inc.	Dr Clive Ward-Able, directeur exécutif, recherche et développement
BIOTECanada	Peter Brenders, président et chef de la direction Luc Mainville, vice-président, Conseil d'administration
Hoffmann-La Roche Ltd.	Nita Arora, directrice régionale, Gestion des services affiliés, Amérique du Nord
Rx&D	Russell Williams, président Ken Hughes, vice-président, Affaires scientifiques et réglementaires

Le jeudi 26 avril 2012

Canadian Stroke Consortium	Dr Mukul Sharma, président du conseil d'administration
Institutional Review Board Services	Jack Corman, président
Reformulary Group	Helen Stevenson, présidente et chef des opérations

Le jeudi 3 mai 2012

Best Medicines Coalition	Kathy Kovacs-Burns, membre du comité des opérations
Organisation canadienne des maladies rares	Kelly Gorman, membre du Conseil de direction



Le mercredi 9 mai 2012

À titre personnel	Dr Stuart MacLeod, professeur, Institut de recherche sur l'enfant et la famille, Université de la Colombie-Britannique Dr Robin Walker, vice-président intégré, Affaires et formation médicales, London Health Sciences Centre et St Joseph's Health Care
Association canadienne des institutions de santé universitaires	Dr David Hill, coprésident du Groupe des vice présidents de recherche sur la santé Dre Tina Saryeddine, vice-présidente adjointe, Analyse de recherches et des politiques
Association médicale canadienne	Dre Maura Ricketts, directrice, Politiques de santé et recherche Millicent Toombs, première analyste des politiques, Politiques de santé et recherche

Le jeudi 10 mai 2012

À titre personnel	Françoise Baylis, professeure et chaire de recherche du Canada, Faculté de médecine, Université Dalhousie Trudo Lemmens, chair Scholl en Droit et politique de la santé, Faculté du Droit, Université de Toronto Ann Silversides, journaliste indépendante, Politiques de la santé
-------------------	--

Le mercredi 16 mai 2012

À titre personnel	Dr Joel Lexchin, professeur, École de politique et de gestion de la santé, Université York Dre Miriam Shuchman, présidente, Comité d'éthique de la recherche, Women's College Hospital
-------------------	---



Le jeudi 17 mai 2012

À titre personnel

Matthew Herder, professeur adjoint, Institut de la loi en santé, Faculté de médecine et du droit, Université Dalhousie

Dr David Moher, scientifique principal, Programme d'épidémiologie clinique, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Le mercredi 30 mai 2012

Association canadienne des comités d'éthique de la recherche

Sharon Freitag, ancienne présidente

Clinical Trials Ontario

Ronald Heslegrave, directeur exécutif

Ontario Institute for Cancer Research

Janet Manzo, directrice exécutive, Ontario Cancer Research Ethics Board

Dr Raphael Saginur, président, Ontario Cancer Research Ethics Board Governance Committee



