



**Erreur de diagnostic?
Enjeux d'une harmonisation
des régimes canadien et
états-unien d'approbation
des nouveaux médicaments**

Réalisé par Jacques St Amant
et présenté au
Bureau de la consommation d'Industrie Canada

Juin 2006

OPTION CONSOMMATEURS

MISSION

Option consommateurs est une association sans but lucratif qui a pour mission de défendre les droits fondamentaux des citoyens-consommateurs tels qu'énoncés par les Nations unies en matière de protection des consommateurs et de veiller à ce qu'ils soient reconnus et respectés.

HISTORIQUE

L'association existe depuis 1983. En 1999, elle a regroupé ses activités avec l'Association des consommateurs du Québec (ACQ) qui existait depuis plus de 50 ans et accomplissait la même mission qu'Option consommateurs.

PRINCIPALES ACTIVITÉS

Option consommateurs compte sur une équipe d'une vingtaine d'employés qui oeuvrent au sein de quatre services : le Service budgétaire, le Service juridique, le Service d'agence de presse et le Service de recherche et de représentation. Au cours des ans, Option consommateurs a notamment développé une expertise dans les domaines des services financiers, de la santé et de l'agroalimentaire, de l'énergie, du voyage, de l'accès à la justice, des pratiques commerciales, de l'endettement et de la protection de la vie privée. Chaque année, nous rejoignons directement entre 7000 et 10 000 de consommateurs, nous réalisons de nombreuses entrevues dans les médias, nous siégeons à plusieurs comités de travail et conseils d'administration, nous réalisons des projets d'intervention d'envergure avec d'importants partenaires, nous produisons notamment des rapports de recherche, des mémoires, des guides d'achat dont le guide *Jouets* annuel du magazine *Protégez-Vous*.

MEMBERSHIP

Pour faire changer les choses, les actions d'Option consommateurs sont multiples : recherches, recours collectifs et pressions auprès des instances gouvernementales et des entreprises. Vous pouvez nous aider à en faire plus pour vous en devenant membre d'Option consommateurs : www.option-consommateurs.org

REMERCIEMENTS

Option consommateurs remercie le ministère de l'Industrie du Canada pour son soutien financier à la réalisation de cette recherche.

La reproduction d'extraits limités du texte de ce rapport est permise, à condition d'en mentionner la source. Sa reproduction ou toute allusion à son contenu à des fins publicitaires ou lucratives sont toutefois strictement interdites.

DÉPÔT LÉGAL

Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 2-921588-96-X

Option consommateurs
2120, rue Sherbrooke Est, bur. 604
Montréal, Québec,
H2K 1C3

Téléphone : (514) 598-7288
Télécopieur : (514) 598-8511
Courriel: info@option-consommateurs.org

RÉSUMÉ

Vioxx. Rezulin. Seldane. Pondimin. Propulsid. Ces médicaments ont été approuvés par des autorités gouvernementales, administrés à des patients puis retirés du marché parce que, parfois, ils tuaient.

L'AZT. Le propranolol. L'interleukin-2. Le timolo. Ces médicaments ont mis des années à être approuvés par des autorités gouvernementales. Ils sont maintenant prescrits à des patients dont ils sauvent la vie, et ils en auraient sauvé davantage si on les avait mis en marché plus tôt.

Il s'agit donc de déterminer comment on doit encadrer l'offre de nouveaux médicaments d'ordonnance. Les enjeux humains, sociosanitaires, économiques et juridiques sont en cette matière aussi considérables que complexes. Plus précisément, que devrait-on faire au Canada en cette matière? A-t-on même besoin de processus proprement canadiens alors que les autorités d'autres États, disposant parfois de ressources beaucoup plus considérables, procèdent déjà à des évaluations longues et coûteuses?

Le processus d'approbation des médicaments d'ordonnance constitue dès lors un cas intéressant en matière de mise au point d'un mécanisme réglementaire «intelligent» au Canada. Il avait d'ailleurs fait l'objet en 2004 d'une attention particulière de la part du Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente mis en place par le gouvernement du Canada.

Si l'ampleur et la complexité des enjeux contribuent en soi à faire du régime d'approbation des médicaments un cas d'espèce, l'analyse sera d'autant plus substantielle que de nombreux travaux ont déjà documenté certaines lacunes dont souffriraient les régimes canadien et états-unien. Il existe par ailleurs suffisamment de similitudes et de différences entre ces deux régimes pour qu'une comparaison soit significative. Enfin, l'intégration entre les deux marchés permet d'envisager de manière réaliste le type de scénario qui nous intéressera ici.

Il s'agit de sauver des vies: l'objectif fait l'unanimité. Les manières suscitent davantage de controverse. Faut-il faire plus vite, ou plus prudemment? Doit-on tout contrôler, ou peut-on s'en remettre à d'autres? Au fond, le cadre réglementaire actuel en matière d'agrément des médicaments d'ordonnance réalise-t-il les objectifs pour

lesquels on l'a créé? Beaucoup croient que non, mais pour des raisons fort différentes: leur diagnostic, et par conséquent le traitement qu'ils recommandent, varient donc considérablement.

| | |
|--|------------|
| <i>Option consommateurs</i> | <i>i</i> |
| <i>Remerciements</i> | <i>ii</i> |
| <i>Résumé</i> | <i>iii</i> |
| 1. Primum, non nocere | 1 |
| 1.1 Sauver des vies, mais comment? | 1 |
| 1.2 Des hypothèses et une méthode | 2 |
| 2- L'évaluation des processus d'agrément | 3 |
| 2.1 Notions de base et autres lapalissades | 3 |
| 2.2 Quelques régimes d'agrément des médicaments | 13 |
| 2.3 Des éléments d'évaluation et d'analyse | 29 |
| 3- La perception des Canadiens | 51 |
| 3.1 Un sondage | 51 |
| 3.2 Les modalités d'une coopération | 51 |
| 4- Poser le bon diagnostic pour bien traiter | 58 |
| 4.1 L'état des perceptions | 58 |
| 4.2 Des modalités de coopération réglementaire | 60 |
| <i>Conclusion</i> | <i>64</i> |

1. *PRIMUM, NON NOCERE*¹

1.1 SAUVER DES VIES, MAIS COMMENT?

Vioxx. Rezulin. Seldane. Pondimin. Propulsid. Ces médicaments ont été approuvés par des autorités gouvernementales, administrés à des patients puis retirés du marché parce que, parfois, ils tuaient.

L'AZT. Le propranolol. L'interleukin-2. Le timolo. Ces médicaments ont mis des années à être approuvés par des autorités gouvernementales. Ils sont maintenant administrés à des patients dont ils sauvent la vie, et ils en auraient sauvé davantage si on les avait mis en marché plus tôt.

Il s'agit donc de déterminer comment on doit encadrer l'offre de nouveaux médicaments d'ordonnance. Les enjeux humains, sociosanitaires, économiques et juridiques sont en cette matière aussi considérables que complexes. Plus précisément, que devrait-on faire au Canada en cette matière? A-t-on même besoin de processus proprement canadiens alors que les autorités d'autres États, disposant parfois de ressources beaucoup plus considérables, procèdent déjà à des évaluations longues et coûteuses?

Le processus d'approbation des médicaments d'ordonnance constitue dès lors un cas intéressant en matière de mise au point d'un mécanisme réglementaire «intelligent» au Canada. Il avait d'ailleurs fait l'objet en 2004 d'une attention particulière de la part du Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente mis en place par le gouvernement du Canada.

Si l'ampleur et la complexité des enjeux contribuent en soi à faire du régime d'approbation des médicaments un cas d'espèce, l'analyse sera d'autant plus substantielle que de nombreux travaux ont déjà documenté certaines lacunes dont souffriraient les régimes canadien et états-unien. Il existe par ailleurs suffisamment de

¹ «D'abord, ne pas nuire». La maxime latine dérive du serment d'Hippocrate et est généralement utilisée pour rappeler au médecin – ou à d'autres – le premier devoir en cas d'intervention: ne pas aggraver les choses.

similitudes et de différences entre ces deux régimes pour qu'une comparaison soit significative². Enfin, l'intégration entre les deux marchés permet d'envisager de manière réaliste le type de scénario qui nous intéressera ici.

Il s'agit de sauver des vies: l'objectif fait l'unanimité. Les manières suscitent davantage de controverse. Faut-il faire plus vite, ou plus prudemment? Doit-on tout contrôler, ou peut-on s'en remettre à d'autres? Au fond, le cadre réglementaire actuel en matière d'agrément³ des médicaments d'ordonnance réalise-t-il les objectifs pour lesquels on l'a créé? Beaucoup croient que non, mais pour des raisons fort différentes: leur diagnostic, et par conséquent le traitement qu'ils recommandent, varient donc considérablement.

1.2 DES HYPOTHÈSES ET UNE MÉTHODE

Au-delà de la rhétorique et des intérêts particuliers, il faut d'abord cerner des critères fondamentaux en vertu desquels on jugera le système réglementaire canadien et on formulera au besoin des propositions afin d'en améliorer le fonctionnement. Il faut évaluer ce système à l'aune de ces critères. On trouvera aussi un intérêt certain à le comparer à d'autres systèmes, et surtout à celui des États-Unis, puisque la nature des choses incite plusieurs intervenants à suggérer des rapprochements, sinon une harmonisation, des processus des deux États.

Parce qu'il s'agit d'une question éminemment politique, au sens le plus noble de ce qui est d'intérêt pour la Cité et les citoyens, il convient également d'évaluer la perception de ces derniers à l'égard de ces questions. En somme, il s'agit de vérifier un certain nombre d'hypothèses, ce qui permettra ensuite de formuler des recommandations. Et quelles sont ces hypothèses? Nous avancerons celles qui suivent:

- 1- Un cadre réglementaire relatif à l'agrément des médicaments doit notamment être évalué à l'aune des principes généraux d'efficacité, d'efficience et d'imputabilité.
- 2- Les critiques actuelles du cadre réglementaire canadien en matière d'agrément des médicaments mettent principalement l'accent sur des éléments particuliers reliés à

² Des régimes totalement différents pourraient plus difficilement être comparés l'un à l'autre, tandis que des régimes absolument identiques ne comporteraient évidemment aucun intérêt dans la perspective d'une étude comparative.

³ On recourra ici fréquemment à la notion générique d'«agrément» pour éviter, entre autres, les variantes terminologiques entre les divers cadres réglementaires dont nous examinerons la teneur. On utilisera cependant aussi, dans les cas appropriés, les expressions propres à ces régimes.

son efficience et sous-estiment l'importance des questions reliées à l'efficacité et à l'imputabilité.

- 3- Le développement canadien de la coopération réglementaire en matière d'agrément prendrait optimalement la forme d'une harmonisation avec d'autres régimes dans le cadre d'une instance supranationale multilatérale au sein de laquelle le Canada jouerait un rôle important.

Au plan méthodologique, on a principalement procédé à une étude documentaire, complétée par des échanges avec des intervenants dans le domaine et par le recours à l'expérience des membres de l'équipe d'Option consommateurs en matière de fonctionnement des régimes réglementaires. On a également commandé un sondage pancanadien à la firme Environics, aux détails duquel on revient dans la section III.

De toute évidence, on ne se penchera pas ici sur le détail du fonctionnement des divers régimes d'agrément des médicaments, et notamment de celui du Canada. On s'intéressera plutôt aux grandes articulations, aux grandes orientations, à l'architecture générale de ces mécanismes, pour tenter d'évaluer comment on peut le plus utilement envisager de réformer le régime canadien.

2- L'ÉVALUATION DES PROCESSUS D'AGRÉMENT

2.1 NOTIONS DE BASE ET AUTRES LAPALISSADES

1- l'importance de la santé

Les solutions qu'on met au point en matière de mise à la disposition des médicaments ont déjà, et auront de plus en plus, des répercussions déterminantes dans nos sociétés. Cela tient à plusieurs facteurs.

D'abord, et à défaut d'avoir déjà découvert la fontaine de Jouvence, on s'attend du moins à conserver un bon état de santé pendant très longtemps⁴. La médecine moderne permet effectivement de prolonger l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des personnes malades, mais il y a un prix: au Canada, par exemple, le budget accordé aux services sociosanitaires grimpe sans arrêt, sans qu'on évite pourtant ici et là une détérioration des services auxquels aspire la population.

⁴ Et ce même si nos habitudes de vie sont particulièrement mauvaises, le rêve prenant le pas sur la réalité et l'humain n'en étant pas à un paradoxe près.

Ensuite, le médicament prend lui-même une place croissante dans l'intervention médicale⁵. On le prescrit par exemple pour lutter contre l'hypertension ou le cholestérol, de sorte qu'on évite ainsi des interventions chirurgicales. On le prescrit pour atténuer la douleur et renvoyer plus tôt le malade dans son milieu de vie. On le prescrit pour rendre plus beau en corrigeant des déséquilibres chimiques de la peau. On le prescrit pour rendre plus heureux, ou plus viril. On le prescrit beaucoup, souvent, coûteusement⁶.

Non seulement le recours au médicament est-il plus fréquent, mais la pilule elle-même tend aussi à coûter de plus en plus cher. D'abord parce que les fabricants recourent à des technologies de pointe, ensuite parce que certains produits visent maintenant des populations très bien ciblées, mais assez petites, ce qui limite l'impact des économies d'échelle. Enfin, parce qu'ils disposent pendant un certain temps du monopole que leur accorde le brevet. Cela incite aussi à remplacer un médicament par ailleurs efficace par un autre, tout nouveau ou du moins assez «amélioré» pour être brevetable, dès que le brevet du premier est expiré.

Le médicament ne constitue donc pas un phénomène accessoire dans le système de santé et dans la société: il joue un rôle qui ira même en s'accroissant, à mesure que le vieillissement de la population se doublera de la hausse de la morbidité et qu'on recourra de plus en plus au cachet plutôt qu'au scalpel. Le médicament bien conçu et bien utilisé sauvera plus de vies; le médicament insidieusement toxique ou mal utilisé pourra aussi faire plus de victimes.

2- la «réglementation intelligente»

a) un cadre général

L'État agit. Les raisons pour lesquelles on admet son intervention dans la société relèvent de la philosophie politique et dépassent largement le cadre de la présente

⁵ Selon un sondage mené aux États-Unis en février 2005 auprès de 1 201 répondants, une personne sur deux consommait à l'époque quotidiennement un médicament prescrit: The Henry J. Kaiser Family Foundation. *Kaiser HealthPoll Report – Views on Prescription Drugs and the Pharmaceutical Industry*. Février 2005. P. 3. On trouve les résultats du sondage au www.kff.org/healthpollreport/feb_2005/upload/full_report.pdf (ci-après «Kaiser»). La donnée quant à la taille de l'échantillon provient du communiqué émis par la Fondation le 25 février 2005: *Americans value the health benefits of prescription drugs, but say drug makers put profits first, new survey shows*, au www.kff.org/kaiserpolls/pomr022505nr.cfm.

⁶ Le marché canadien des médicaments pour usage humain était évalué en 2003 à quatorze milliards de dollars (14 G \$): données de Statistique Canada in Projet de recherche sur les politiques. *Coopération canado-américaine en matière de réglementation – tracer la voie à suivre*. Rapport intérimaire. Ottawa, décembre 2004. 53 p. Tableau 2, p. 26.

étude, mais on peut du moins poser ici l'axiome qu'il est en principe légitime que l'État agisse.

Pour une multitude de raisons qui relèvent tant de la philosophie que de la science politique, du droit, de l'économie, de la sociologie des organisations et de l'ambition des individus qui y prennent ou y appliquent des décisions, on veut d'autre part que l'action de l'État soit efficace et efficiente: elle devrait atteindre les objectifs que se fixe l'État et elle devrait le faire en utilisant le plus adéquatement possible les ressources disponibles.

Au fil du temps, les formes de l'action de l'État peuvent tendre à se scléroser. Il paraît donc opportun de les examiner à l'occasion et de voir comment on peut les modifier afin que cette action devienne plus efficace ou plus efficiente. C'est notamment dans ce contexte qu'on évoque depuis une dizaine d'années des concepts comme la «réglementation intelligente» ou, en anglais, la *smart regulation*. L'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) s'est notamment faite le fer de lance de la réflexion dans ce domaine et plusieurs de ses États membres ont procédé au cours de la dernière décennie à une révision parfois approfondie de leurs modes d'action⁷.

L'OCDE a publié pour la première fois des principes directeurs en matière de réglementation en 1997, qu'elle a mis à jour en 2005⁸. Ces principes sont les suivants:

1. Adopter au niveau politique de vastes programmes de réforme de la réglementation comportant des objectifs clairs et prévoyant des cadres précis pour leur mise en oeuvre.
2. Procéder systématiquement à une analyse d'impact et à un réexamen des réglementations pour vérifier si, dans un environnement économique et social complexe en constante mutation, elles répondent toujours avec efficacité et efficacité aux objectifs qui leur sont assignés.

⁷ Le Royaume-Uni en fournit un remarquable exemple. On consultera le site web de la toute nouvelle *Better Regulation Commission*, qui a succédé au *Better Regulation Task Force* et qui, comme elle, effectue des recherches et fournit des avis, au www.brc.gov.uk/index.asp.

⁸ Organisation pour la coopération et le développement économiques. *Principes directeurs de l'OCDE pour la qualité et la performance de la réglementation*. Paris, 2005. 12 p. Disponible au www.oecd.org/dataoecd/23/57/34978350.pdf.

3. Veiller à ce que les réglementations, les institutions réglementaires chargées de leur mise en oeuvre et les procédures réglementaires soient transparentes et non discriminatoires.
4. Réexaminer, et renforcer le cas échéant, la portée, l'efficacité et la mise en oeuvre de la politique de concurrence.
5. Concevoir les réglementations économiques dans tous les secteurs de façon qu'elles favorisent la concurrence et l'efficacité, et les éliminer sauf s'il apparaît clairement qu'elles sont le meilleur moyen de répondre aux intérêts généraux de la collectivité.
6. Supprimer les obstacles réglementaires inutiles aux échanges et à l'investissement en poursuivant la libéralisation et prendre davantage en compte et mieux intégrer l'ouverture des marchés dans l'ensemble du processus réglementaire, de façon à renforcer l'efficacité économique et la compétitivité.
7. Recenser les liens importants avec d'autres objectifs de l'action gouvernementale et élaborer des politiques qui permettent de réaliser ces objectifs en favorisant la réforme.

On notera d'abord que les notions d'«efficacité» ou d'«objectifs» figurent expressément dans quatre (4) de ces principes et que la notion d'«efficacité» est quant à elle évoquée dans deux (2) principes. Il s'agit de mieux réglementer, ce qui ne requiert pas nécessairement qu'on réglemente toujours moins, comme l'indique d'ailleurs le quatrième principe, qui envisage même le renforcement des politiques de concurrence nationale.

b) la démarche canadienne

Le Canada s'est aussi lancé dans une réflexion sur ces questions. Le gouvernement du Canada a établi en mai 2003 le Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente, composé de membres provenant d'horizons divers. Le Comité a remis son rapport final en septembre 2004⁹. Il y met notamment l'accent sur la coopération entre les autorités réglementaires, la réflexion sur les notions associées à la gestion du risque et la réforme des instruments d'action gouvernementale. Depuis la

⁹ Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente. *La réglementation intelligente – Une stratégie réglementaire pour le Canada*. Ottawa, septembre 2004. 162 p. Notons incidemment que la directrice d'Option consommateurs à l'époque était membre du Comité.

publication de ce rapport, le gouvernement poursuit des travaux et des consultations afin d'améliorer ses processus de réglementation.

Il ne s'agit pas d'analyser ici l'ensemble du rapport du Comité ou les initiatives gouvernementales qui en ont découlé. Il faut toutefois souligner que la problématique du processus d'examen des médicaments a fait l'objet d'une attention particulière de la part du Comité¹⁰. Ce dernier a cerné quatre (4) enjeux qui doivent se trouver au cœur de notre réflexion: la sécurité, bien entendu, la lenteur des processus d'approbation, la place particulière du Canada dans le marché mondial, l'efficacité dans l'utilisation des ressources et l'«utilisation plus stratégique de la coopération internationale». Il faut citer à cet égard la recommandation 45 du rapport final du Comité:

Le gouvernement fédéral devrait concentrer ses efforts à court terme sur la mise en place de mesures visant à utiliser des données et des examens provenant d'autres instances, lorsqu'un processus canadien indépendant n'améliore pas la qualité des résultats. Ses efforts à long terme devraient être axés sur la mise en place de mécanismes visant à permettre aux Canadiens de profiter le plus possible des connaissances et des capacités de réglementation d'autres instances, afin d'accélérer le processus d'accès à de nouveaux produits thérapeutiques.

En somme et au risque de la schématiser à l'excès, l'analyse du Comité consultatif paraît avoir été la suivante. Le processus canadien d'approbation des produits thérapeutiques est plus lent que celui d'autres États qui disposent par ailleurs de ressources plus considérables. Dans toute la mesure du possible, recourons par conséquent aux travaux de ces autorités étrangères afin d'alléger le processus canadien et d'en permettre l'accélération, les ressources disponibles au Canada pouvant dès lors mieux cibler leurs efforts.

Une telle orientation sourit à plusieurs intervenants dans le milieu de la santé, et notamment aux sociétés pharmaceutiques, qui verraient d'un bon œil la réduction d'un fardeau réglementaire par hypothèse excessif, ainsi qu'à certaines associations regroupant les personnes souffrant de problèmes de santé particuliers ou

¹⁰ Il y consacre six pages, soit les pp. 89-95 de son rapport final.

leurs proches, qui souhaitent vivement que des traitements pouvant sauver des vies soient offerts le plus rapidement possible.

Il s'agirait donc ici d'envisager un type de scénario où les autorités étatiques canadiennes recourraient davantage aux travaux des autorités fédérales des États-Unis d'Amérique en matière d'approbation des médicaments d'ordonnance, dans la double perspective du consommateur moyen et de l'atteinte des objectifs d'efficacité et d'efficience qui doivent se trouver au coeur d'une réforme adéquate d'un régime réglementaire au Canada. Plus globalement, il s'agit d'envisager comment peut évoluer la coopération réglementaire entre le Canada et les États-Unis.

c) la coopération réglementaire

La mouture 2005 des commentaires accompagnant les principes directeurs de l'OCDE met, entre autres, l'accent sur l'importance de la coopération entre autorités réglementaires, et ce notamment dans les termes suivants:

[...] en prêtant une attention particulière à la transparence, à la non-discrimination, à la prévention des restrictions inutiles aux échanges, à l'harmonisation dans la perspective de normes internationales, à la rationalisation des procédures d'évaluation de la conformité et à l'application des principes de concurrence.¹¹

On s'est évidemment intéressé aussi à cette question au Canada, compte tenu notamment du processus d'intégration économique qui découle de l'Accord de libre-échange nord-américain. Les relations entre les cadres réglementaires du Canada et des États-Unis prennent bien sûr dans ce contexte une importance particulière. D'aucuns vont jusqu'à estimer qu'une convergence réglementaire complète entre ces deux États résulterait en une hausse du revenu moyen des Canadiens de deux pour cent (2%)¹². L'investissement total dans l'économie canadienne entre 1976 et 1998 aurait été de trente

¹¹ OCDE, *op. cit.*, p. 7. Il s'agit d'un extrait du commentaire relatif au principe 6, mais la notion de coopération réglementaire est également évoquée en rapport avec le premier principe, notamment.

¹² Ndayisenga, Fidèle; Downs, André. *Economic Impacts of Regulations: Effects of Regulatory Convergence between Canada and the United States*. Document présenté dans le cadre de l'assemblée annuelle 2004 de l'Association canadienne d'économique, cité in *Projet de recherche sur les politiques*, *op. cit.*, p. 19.

pour cent (30 %) supérieur à ce qu'il a effectivement été si on avait aboli toutes les différences réglementaires entre les deux États¹³.

La coopération réglementaire peut prendre plusieurs formes. Le Projet de recherche sur les politiques en recense six (6):

- l'échange d'informations entre autorités réglementaires;
- le partage de tâches entre autorités, comme la collaboration en matière de recherche;
- la normalisation internationale, qui permet d'établir des exigences communes;
- la coordination unilatérale, par lequel une autorité considère unilatéralement des procédures étrangères comme équivalentes aux siennes ou transpose intégralement les règles étrangères dans son propre régime;
- l'accord de reconnaissance mutuelle, par lequel des partenaires s'entendent pour reconnaître l'équivalence de leurs régimes respectifs;
- l'harmonisation, par laquelle des partenaires conviennent d'adopter des règles communes.¹⁴

L'éventail paraît donc considérable. On notera incidemment que cette nomenclature inclut des actes unilatéraux, mais aussi et surtout des comportements bilatéraux et même multilatéraux. On notera également qu'on n'a pas opéré de distinction claire dans cette nomenclature du Projet de recherche sur les politiques entre les cas de coopération tenant à la détermination des règles et ceux tenant à leur application, qui paraissent pourtant assez différents.

Tout l'art réside dans le choix du mécanisme qui permet d'atteindre le mieux les objectifs d'un programme de réglementation tout en utilisant le plus adéquatement les ressources et en prenant en compte la kyrielle d'intérêts et de préoccupations inséparables d'un secteur comme, par exemple, l'industrie pharmaceutique et d'une question comme l'agrément des médicaments d'ordonnance. On conçoit que les choix ne soient pas simples.

3- des critères de décision

¹³ Projet de recherche sur les politiques, *ibid.* En tout respect, nous inclinons à un sain scepticisme à l'égard de ces estimations, en raison notamment de l'importance des externalités.

¹⁴ *Ibid.*, pp. 10-11.

Qu'il y ait ou non harmonisation des processus d'agrément des médicaments du Canada et des États-Unis et quelles qu'en soient les modalités particulières, il faut songer à réformer le régime canadien, pour des raisons qu'on évoquera plus amplement *infra*. Cette réforme peut viser l'une ou l'autre de trois (3) strates principales, et elle paraît susceptible de susciter notamment trois (3) grands ordres de questions. Il s'agit maintenant d'en tenter une recension, qu'on opérera en présumant pour l'instant qu'on s'orientera tôt ou tard vers l'intensification de la coopération réglementaire, avec les États-Unis notamment.

a) trois strates d'intervention

À l'heure actuelle, les régimes canadien et états-unien font appel à des règles différentes. Au plan de l'agrément, ces règles sont mises en oeuvre par des organismes différents. Une fois l'agrément accordé, les processus de suivi et, éventuellement, de retrait d'un médicament sont également distincts. Voyons un peu plus précisément de quoi il s'agit.

D'abord et en ce qui a trait aux règles d'agrément, c'est une lapalissade qu'elles comportent des distinctions formelles: il ne s'agit pas des mêmes instruments juridiques et ces instruments sont adoptés par des autorités différentes, en vertu de lois et dans un régime constitutionnel différents. Au sens le plus littéral, ce ne sont pas les mêmes règles.

Les règles d'agrément du Canada et des États-Unis comportent par ailleurs des divergences substantives: elles ne fixent pas exactement les mêmes exigences au promoteur d'un médicament. Ces distinctions entre les règles ne sont pas radicales, mais elles imposent aux divers intéressés des obligations légèrement différentes et font en sorte, par exemple, que la demande d'agrément présentée dans une juridiction ne peut sans doute pas être tout simplement déposée dans l'autre, sans vérification et sans ajustements. Il en résulte des coûts et, peut-être, des délais, quand on veut obtenir un agrément dans les deux juridictions, puisqu'il faut adapter les demandes aux exigences particulières de l'une et de l'autre.

Dans un second temps, et de manière tout aussi évidente, ce ne sont pas les mêmes autorités qui appliquent les règles. Le promoteur qui veut obtenir l'agrément d'un

médicament au Canada et aux États-Unis doit donc composer avec deux organismes publics, les rencontrer tous les deux, s'adapter à leur mode de fonctionnement particulier, et les convaincre.

En troisième lieu et une fois le médicament agréé, les processus de suivi se distinguent également. Les exigences diffèrent, les organismes responsables ne sont pas les mêmes et un produit peut donc être, par exemple, retiré dans un marché national et non dans l'autre.

Le rappel de ces évidences comporte une certaine utilité puisqu'il constitue la toile de fond des choix qu'on pourrait envisager en matière d'harmonisation des processus d'agrément des médicaments. Les deux États pourraient en effet décider de se doter de règles identiques en matière d'agrément, mais d'en confier la mise en oeuvre à des organismes nationaux. Ils pourraient même aller plus loin dans l'intégration et confier l'administration d'un régime unifié quant au fond à un seul organisme supranational, comme on le fait graduellement au sein de l'Union européenne.

Dans une autre optique, ils pourraient maintenir des régimes juridiques légèrement différents sur le fond, mais confier à la fois à leur autorité nationale et à l'autorité de l'autre État le mandat d'appliquer ces règles. Dans un tel cas de figure, un fabricant pourrait s'adresser par exemple à la FDA pour obtenir à la fois l'agrément aux États-Unis et au Canada, et l'organisme états-unien administrerait en un seul processus le contrôle de la conformité aux deux régimes juridiques nationaux¹⁵. La chose serait plus simple encore si les règles de fond étaient elles-mêmes identiques. On pourrait enfin réserver l'harmonisation aux seuls processus de suivi.

On voit donc qu'une éventuelle harmonisation peut s'effectuer à plusieurs niveaux et prendre diverses formes. Quelles options retenir? Pour le déterminer, il faut notamment tenir compte de trois facteurs capitaux.

¹⁵ Si des formes de délégation de ce type paraissent pour l'instant assez inusitées, on se penchera par exemple sur l'initiative conjointe de plusieurs provinces canadiennes qui cherchent actuellement à mettre en place un régime de cette nature en matière d'encadrement du secteur des valeurs mobilières: on consultera à cet égard le www.valeurs mobilières.org. Certes, il s'agit là de délégations interjuridictionnelles à l'intérieur du même pays, mais la problématique n'est pas fondamentalement différente. À l'intérieur du Canada, on pourra aussi vouloir examiner des régimes comme celui mis en place par la *Loi de mise en oeuvre de l'Accord atlantique Canada—Terre-Neuve*, L.R.C., c. C-7.5 (et notamment son article 9), dont certains éléments ont d'ailleurs été examinés par la Cour suprême du Canada dans l'arrêt *Mobil Oil c. Office des hydrocarbures*, [1994] 1 R.C.S. 202.

b) des principes directeurs

Trois (3) éléments de réflexion s'imposeront inévitablement dans l'analyse des tenants et des aboutissants d'une éventuelle harmonisation des processus d'agrément des médicaments: l'efficacité, l'efficience et l'imputabilité¹⁶. On en tracera d'abord brièvement les contours au plan abstrait, avant de tenter d'évaluer les régimes actuels, et un éventuel régime plus «coopératif», à l'aune de ces critères.

On entend ici par «efficacité» la capacité d'un processus administratif d'atteindre l'objectif pour lequel il a été établi. Il s'agit en l'occurrence de faire en sorte que les médicaments utiles soient mis à la disposition de ceux qui en ont besoin dès que possible, et que les médicaments comportant des risques inappropriés ne soient pas mis en marché ou en soient retirés dès qu'un risque excessif est connu. En somme, il s'agit de contribuer à l'amélioration de la santé publique.

On entend par «efficience» l'utilisation optimale des ressources disponibles afin d'atteindre le résultat visé. Il s'agit d'éviter le gaspillage, mais aussi de s'assurer qu'on dispose bien des ressources véritablement requises et sans lesquelles on ne peut atteindre cet objectif.

On entend par «imputabilité» la capacité d'exiger une reddition de comptes de la part des décideurs dans un processus administratif. Dans un régime démocratique libéral, ces décideurs doivent être requis de répondre de leurs actes auprès des élus et, ultimement, du public. On tient ici que l'action de l'État ne peut être entièrement légitime en l'absence d'un quelconque mécanisme assurant l'imputabilité des décideurs.

Un régime réglementaire doit atteindre les objectifs pour lesquels il a été créé. Il devrait le faire en utilisant le mieux possible les ressources disponibles. Dans un régime démocratique libéral, les règles d'imputabilité des décideurs doivent être d'autant plus rigoureuses qu'ils ont à trancher à l'égard de questions affectant davantage la vie et la santé des personnes ainsi que des éléments importants de l'activité socioéconomique et la crédibilité de l'État. On ne voit donc pas comment on pourrait faire l'économie de la

¹⁶ Ce sont là trois des principes fondateurs posés par le Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente, auxquels il faut ajouter la rapidité d'action et la transparence: *op. cit.*, pp. 16-17.

conformité à ces trois objectifs dans la réforme du cadre réglementaire de l'agrément des médicaments.

2.2 QUELQUES RÉGIMES D'AGRÈMENT DES MÉDICAMENTS

1- la cause et le temps

a) la question de la cause: pourquoi réglementer?

Avant même d'examiner comment on réglemente l'agrément des médicaments, il faut évidemment envisager une question préliminaire fondamentale: pourquoi faudrait-il contrôler l'accès de tels produits au marché? Plus généralement, pourquoi faudrait-il «réglementer» en cette matière? On peut y trouver de nombreuses justifications, qui retiennent inégalement l'attention des autorités compétentes.

D'abord, un médicament a vocation à altérer la physiologie humaine¹⁷. Il comporte donc des risques pour la santé. Une société sage se dote habituellement de moyens de contrôler la diffusion ou l'usage de produits comportant un danger. On s'en remettra parfois à l'information et à la compétence des utilisateurs¹⁸, ou à la prohibition pénale¹⁹. Ces méthodes ne peuvent toutefois convenir en l'occurrence: on ne veut pas interdire le médicament, mais l'utilisateur moyen peut difficilement en évaluer le risque inhérent.

C'est qu'on fait face ici au mieux à des asymétries informationnelles importantes et, au pire, à l'ignorance. Lorsqu'un produit pharmaceutique est synthétisé pour la première fois, personne n'en connaît encore avec quelque certitude les effets sur l'éventuel usager²⁰. Il faut donc expérimenter. Même alors, celui qui administre le programme expérimental connaîtra habituellement les caractéristiques du produit

¹⁷ On fait ici abstraction des problématiques reliées à la médecine et à la pharmacologie vétérinaires, qui comportent évidemment une grande importance aux plans de l'intégrité de la chaîne agro-alimentaire et de l'impact économique direct ou indirect, mais qui ne paraissent pas soulever de questions fondamentales très différentes de celles qui nous intéressent et dont l'étude compliquerait techniquement la présente analyse.

¹⁸ comme à l'égard du tabac, de l'alcool ou de l'automobile.

¹⁹ comme à l'égard de certains types d'armes ou de stupéfiants.

²⁰ Et ce d'autant moins qu'il n'est pas réductible à un cas d'espèce: les humains ne sont pas physiologiquement identiques et leurs situations diffèrent également, ne serait-ce qu'en matière de risque d'interactions médicamenteuses.

nettement mieux que l'ensemble des professionnels de la santé, qui eux-mêmes les comprendront mieux que le patient.

La complexité de la pharmacologie saute en effet aux yeux. Le consommateur moyen s'y connaît assez peu en chimie: par exemple, moins de la moitié des Québécois savent que l'électron est plus petit que l'atome ou que les antibiotiques ne tuent que les bactéries, pas les virus²¹. Il ne s'y connaît pas davantage en physiologie, cette branche de la médecine qui s'intéresse au fonctionnement de l'organisme. Si on lui dit par conséquent que l'administration intraveineuse de deux cents microgrammes de diéthylamide d'acide lysergique par kilo de masse pondérale occasionne une interruption létale du traitement de la sérotonine par les capteurs de neurotransmetteurs, on se bute de toute évidence à cette asymétrie informationnelle²². En somme, il paraît illusoire de s'attendre à ce que les patients puissent en général faire eux-mêmes des choix éclairés en matière pharmaceutique, sinon à l'égard de problèmes courants²³.

Un risque inconnu étant à l'origine associé au produit, il faut d'abord le mesurer fiablement. Il faut ensuite l'évaluer. Le consommateur moyen paraît incapable de procéder à cette analyse. Quant au médecin, il ne peut effectuer un suivi à l'égard des centaines de produits qu'on trouve dans le marché.

Le promoteur du produit se trouve pour sa part dans une situation délicate: confiant en sa création, il souhaite la mettre en marché, mais son éventuelle précipitation peut s'avérer fatale à des utilisateurs. Il doit donc jauger, d'une part, le bénéfice éthique de fournir un médicament utile et les bénéfices économiques qu'il peut en tirer et, d'autre part, le risque éthique d'aggraver l'état de santé de certains utilisateurs et le risque juridique et financier de faire face à des recours judiciaires visant à le forcer à indemniser ces victimes pour le préjudice subi. Le conflit d'intérêts paraît manifeste.

²¹ Conseil de la science et de la technologie. *Enquête sur la culture scientifique et technique des Québécoises et des Québécois*. Québec, Conseil de la science et de la technologie, 4e trimestre 2002. 244 p. P. 48. Les résultats obtenus au Québec sont dans l'ensemble semblables à ceux constatés en Europe ou aux États-Unis à l'égard des mêmes questions. On trouve le document au www.cst.gouv.qc.ca/ftp/CSTEnqueteFINAL.pdf.

²² On pourrait lui rappeler, plus simplement, qu'une surdose de LSD est mortelle, mais ce second énoncé est quand même moins précis... Pour les curieux, cela équivaut en gros au poids de deux grains de sel par kilo de masse corporelle.

²³ Et encore: le consommateur peut préférer un antihistaminique à un autre en raison de son prix ou des effets immédiatement perçus, mais il ne peut déceler si l'un plutôt que l'autre augmente à terme le risque d'une insuffisance rénale, pour donner un exemple purement hypothétique.

L'État joue dès lors en principe le rôle d'un tiers crédible, compétent et désintéressé. Il valide l'efficacité et la sûreté du produit et il fixe des exigences en matière de divulgation de ses caractéristiques, de manière à permettre ensuite aux intéressés de poser les choix les plus éclairés dans les circonstances. Par nature, il peut imposer à tous le respect des règles qu'il établit. En contrôlant l'agrément des médicaments, l'État contribue au maintien de l'ordre et de la sécurité du public.

Au Canada, l'État voit aussi un autre avantage à intervenir préventivement dans ce domaine: un médicament dangereux rend les gens plus malades, ce qui accroît le fardeau financier des réseaux sociosanitaires, qui repose au bout du compte sur l'État. En somme, le médicament dangereux induit un ensemble de coûts, dont tous ne seront pas recouverts dans d'éventuels recours judiciaires²⁴ et dont certains incomberont à l'État, qui voit donc un intérêt direct à la prévention.

Dans une optique de science politique, l'intervention de l'État en l'occurrence paraît donc parfaitement justifiée: elle concourt au bon fonctionnement et à la survie de la société. Dans une optique juridique, cette intervention contribue à prévenir la commission de fautes ou, du moins, d'actes occasionnant des préjudices: on ne saurait donc s'en plaindre.

D'autre part et dans une optique économique, elle réduit les asymétries informationnelles, ce qui favorise un meilleur fonctionnement des marchés²⁵. Elle contribue aussi à internaliser dans le processus menant à la mise en marché certains des coûts sociaux associés aux effets néfastes que pourrait avoir un médicament²⁶. Elle

²⁴ On peut penser par exemple à la perte de productivité que subit l'employeur d'une personne rendue plus malade par la consommation d'un médicament dangereux: cet employeur fait face à un coût mais il paraît peu probable qu'il intente un recours judiciaire contre le fabricant de ce médicament parce que les sommes en jeu n'en valent habituellement pas la peine et parce qu'il devra relever le défi de prouver l'existence d'un lien de causalité entre la faute de ce fabricant et le préjudice qu'il subit à titre d'employeur, puis de quantifier sa perte.

²⁵ Stiglitz, Joseph; Driffill, John. *Economics*. Londres, W.W. Norton & Co., 2000. 756 p. Pp. 317-332. Notons que le Pr Stiglitz s'est mérité le prix Nobel d'économie en 2001.

²⁶ Et ces coûts peuvent être astronomiques. Outre ceux qui sont directement reliés au traitement de personnes rendues malades par leur médicament, on a constaté par exemple que la capitalisation de la société Merck a fondu de 27 milliards de dollars (27 G USD) le jour où elle a annoncé le retrait du Vioxx: Simons, John; Stipp, David. *Will Merck Survive Vioxx?* Fortune, 1er novembre 2004, p. 91. P. 92. S'ajoute évidemment le règlement des poursuites judiciaires: dans le cas des médicaments dits «fen-phen», visant la réduction de poids mais entraînant dans certains cas des dommages aux valvules cardiaques, la société Wyeth a inscrit dans ses états financiers un passif de plus de 16 milliards de dollars: Parloff, Roger. *How bad will the lawsuits get?* Fortune, 1er novembre 2004, p. 96.

prévient d'autre part la concrétisation de certains de ces coûts. Ici, l'intervention réglementaire devrait donc théoriquement s'avérer rentable au plan économique, en réduisant les coûts totaux davantage qu'elle n'en occasionne.

Plus globalement, le contrôle de la qualité des médicaments contribue en principe à rehausser la confiance de la population dans l'exercice de la médecine, et donc dans le maintien de la santé. Les retombées économiques et sociales en sont évidemment majeures. D'autre part et puisque l'État engage sa crédibilité dans le contrôle de la qualité des médicaments, il a évidemment tout intérêt à ce que ce processus fonctionne adéquatement, sans quoi c'est sa propre réputation qui se trouverait entachée.

En somme, l'État paraît avoir d'excellentes raisons d'intervenir en matière d'agrément des médicaments avant qu'ils soient utilisés dans le public, et de tout aussi bonnes de faire en sorte que son action dans ce domaine soit efficace, i.e. qu'elle atteigne l'objectif fixé.

b) le problème du temps qui passe

On verra au fil des pages qui suivent que la durée des processus d'agrément des médicaments constitue un thème récurrent. Il convient avant d'aller plus loin de dire un mot de cet enjeu.

D'abord, il va de soi qu'il est bénéfique que soit approuvé le plus rapidement possible un médicament utile: s'il peut atténuer des souffrances ou sauver des vies, on ne peut que souhaiter qu'il soit offert dans les plus brefs délais. Cela relève de l'éthique, d'abord et avant tout. S'ajoutent des considérations juridiques – comme le droit à la vie ou à l'intégrité physique– et économiques, aux plans par exemple de l'efficience du système de santé²⁷ ou de la productivité de la main-d'oeuvre nationale.

Le temps comporte cependant aussi un autre aspect en l'occurrence. Le concepteur d'un médicament original aura normalement obtenu un brevet à l'égard de ce qui caractérise son produit. Ce brevet, qui lui confère l'exclusivité de l'exploitation de son

²⁷ en présumant ici du caractère raisonnable du prix de ce médicament.

invention²⁸, comporte une durée limitée. Chaque jour qui passe entre celui de l'émission du brevet et celui de la commercialisation du médicament en cause correspond pour le concepteur et ses associés à des revenus perdus²⁹. Et ces revenus peuvent être considérables: pour la société Merck, par exemple, les revenus tirés de la vente du médicament Zocor atteignent cinq milliards de dollars (5 G USD) par année, soit près du quart du chiffre d'affaires de l'entreprise³⁰. Plus généralement, on a estimé au Canada qu'en abrégant le processus d'agrément des médicaments à usage humain de six (6) mois, on engendrerait une hausse du produit intérieur brut de cent trente-quatre millions de dollars³¹.

On conçoit donc que les sociétés pharmaceutiques soient soucieuses du temps qui passe pour des motifs philanthropiques, certes, mais aussi en raison de considérations d'affaires.

2- des processus particuliers

a) la structure générale

Les processus d'approbation des médicaments d'ordonnance mis en place au Canada et aux États-Unis sont globalement similaires et ressemblent également à ceux qui existent dans la plupart des pays industrialisés. Dans les deux cas, un organisme gouvernemental doit procéder à l'examen d'une demande d'agrément formulée par le fabricant d'un médicament. Le processus complet compte trois grands éléments. D'une part, ce fabricant doit démontrer que le médicament proposé paraît à la fois comporter une certaine utilité et, surtout, qu'il ne comporte pas de risque démesuré. Le fabricant doit également démontrer que ses processus de fabrication se conforment à diverses

²⁸ sous réserve, bien sûr, des licences qu'il peut accepter d'accorder moyennant rémunération (ou que, dans des cas particuliers, la loi peut l'obliger à consentir, mais on n'examinera pas ici cette question particulière).

²⁹ Certes, le concepteur et ses associés pourront continuer à vendre leur médicament une fois le brevet expiré, mais ils pourront devoir faire face à la concurrence de produits génériques, ce qui comporte le double inconvénient que leur part de marché sera grugée et que le prix diminuera tout probablement. Le phénomène est incidemment schématisé dans *Projet de recherche sur les politiques*, *op. cit.*, p. 24, figure 1.

³⁰ Simons *et al.*, *loc. cit.* Le Zocor est un médicament relié au cholestérol; sur une base quotidienne, ces ventes équivalent à près de 14 millions de dollars, 7 jours par semaine, 52 semaines par année. Le brevet du Zocor expire en 2006.

³¹ *Projet de recherche sur les politiques*, *op. cit.*, p. 28, tableau 3. Le document cherche par ailleurs à quantifier les avantages socioéconomiques, notamment pour le réseau de la santé, d'une accélération du processus réglementaire.

exigences, afin notamment d'assurer la constance du produit et son innocuité. Enfin et une fois le médicament mis en marché, son utilisation doit faire l'objet d'un suivi afin de détecter toute anomalie qui pourrait conduire à une révision de l'agrément.

On procédera ici à un portrait sommaire des processus d'agrément des médicaments d'ordonnance aux États-Unis et au Canada. On dira également un mot de certains aspects de la problématique au sein de l'Union européenne et dans la région Australie – Nouvelle-Zélande.

b) le régime d'agrément des États-Unis

Depuis plus de soixante-dix ans, le régime états-unien d'agrément des médicaments d'ordonnance relève de la *Food and Drug Administration* (la «FDA»), qui a vu son mandat à cet égard révisé et amplifié au début des années 1960, à la suite de l'affaire de la thalidomide³². La FDA constitue un organisme administratif autonome relevant de la branche exécutive de l'État fédéral.

Au sein de la FDA, le *Center for Drug Evaluation and Research* (le «CDER») est responsable de l'agrément des médicaments. Avec quelque mille huit cents (1 800) employés, il s'agit du principal centre d'activité de l'agence³³. Le CDER n'effectue pas lui-même de tests des médicaments, sinon dans une mesure très restreinte. Dans le régime états-unien, il appartient au promoteur requérant l'agrément d'un médicament de l'éprouver et de démontrer à l'agence que le produit est à la fois efficace et sûr. Le rôle de la FDA consiste en l'évaluation de la demande d'agrément, compte tenu de la preuve soumise.

En règle générale, la mise au point d'un médicament requiert d'abord du travail de recherche en laboratoire³⁴. Elle donnera aussi fréquemment lieu à des essais

³² Les États membres de l'Union jouent divers rôles en matière de commercialisation des médicaments, mais n'interviennent normalement pas aux plans de l'agrément ou du retrait des médicaments, non plus qu'à celui de l'étiquetage obligatoire.

³³ On trouvera plus d'informations à l'égard de la FDA au www.fda.gov

³⁴ Le sommaire qui suit est directement inspiré d'une page web du CDER qui présente le processus: www.fda.gov/cder/regulatory/applications/default.htm. Il n'a pas paru nécessaire pour nos fins de relater de manière plus détaillée le processus d'agrément, notamment parce que celui observé au Canada paraît pour l'essentiel très similaire. La page citée renvoie à des documents fournissant plus de précisions. On pourra aussi consulter à titre illustratif le www.fda.gov/fdac/features/2002/402_drug.html.

précliniques sur des animaux³⁵. Le fabricant dépose ensuite une *Investigational New Drug Application* à la FDA, ce qui lui permettra après un délai d'au moins trente (30) jours visant à évaluer cette demande de commencer un programme d'essais cliniques sur des populations humaines³⁶.

Les essais cliniques doivent en principe se conformer à des normes rigoureuses aux plans de l'éthique et de la méthodologie³⁷. En phase 1, on teste principalement des volontaires en bonne santé, afin d'évaluer sommairement le métabolisme du médicament et ses effets secondaires les plus manifestes. L'échantillon compte en général entre vingt (20) et quatre-vingts (80) participants. En phase 2, on constitue un échantillon qui peut atteindre jusqu'à trois cents (300) participants dont certains recevront le médicament testé et d'autres, un placebo: il s'agit de mesurer l'efficacité du médicament. Si les résultats de la phase 2 paraissent positifs, on reprend sensiblement le même processus en phase 3, mais avec un échantillon dont la taille oscille selon le cas entre quelques centaines et trois mille (3 000) personnes.

En cas de succès des essais cliniques, le fabricant dépose ensuite une *New Drug Application* (ou «NDA») qui inclut non seulement les données résultant de ces essais, mais aussi des précisions relatives à la stabilité du produit, à ses modes de fabrication, aux posologies envisagées et à l'information qui sera distribuée aux professionnels de la santé et aux patients. Une fois le médicament agréé, on poursuit en principe des essais cliniques dits de phase 4, afin par exemple de raffiner les dosages, d'évaluer l'utilité du médicament à l'égard d'autres populations que celles déjà identifiées et de détecter des effets indésirables qui n'apparaîtraient qu'à long terme. De 1992 à 2002, plus de sept cents nouveaux médicaments auraient été approuvés par la FDA, soit en moyenne environ soixante-dix par année³⁸.

³⁵ La pertinence des essais sur les animaux paraît faire l'objet de contestations croissantes, mais on n'abordera pas ici cette problématique. Les difficultés soulevées ne tiennent pas qu'au traitement des animaux, mais aussi à l'utilité même de cette approche, des ingrédients actifs pouvant avoir des effets totalement différents sur des espèces de mammifères différentes.

³⁶ L'évaluation de la méthodologie des essais cliniques est effectuée par un panel regroupant des scientifiques et des profanes.

³⁷ Ce sommaire est inspiré de Meadows, Michelle. *The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs are Safe and Effective*. FDA Consumer Magazine, juillet-août 2002, qu'on trouve au second URL cité à la note 34.

³⁸ *Ibid.* Soixante-six (66) nouveaux médicaments auraient été approuvés en 2001, par exemple, dont 24 contenaient des molécules encore jamais mises en marché aux États-Unis et 10 ont bénéficié de la procédure réservée aux médicaments prioritaires, à l'égard on revient *infra*.

Comme on le notera plus amplement *infra*, la législation états-unienne fixe maintenant des objectifs de performance à l'égard du processus d'agrément des médicaments. En principe, une décision devrait être rendue à l'égard de quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des NDA soumises à la FDA dans les dix (10) mois suivant leur dépôt. Ce délai est ramené à six (6) mois à l'égard des NDA jugées «prioritaires», i.e. qu'il s'agit d'un médicament n'ayant pas d'équivalent dans le marché et qui permettrait de mieux intervenir à l'égard de pathologies particulièrement graves. Selon certaines estimations, environ vingt pour cent (20%) des médicaments faisant l'objet d'essais cliniques sont en dernière analyse approuvés par la FDA³⁹.

Outre son personnel d'experts, le CDER affecte maintenant à l'examen des demandes d'agrément des comités consultatifs sectoriels dont la composition inclut des représentants des patients et des consommateurs. Si les recommandations de ces comités ne lient pas le CDER, elles auraient néanmoins un poids certain⁴⁰. Le CDER compte présentement sur dix-huit de ces (18) comités consultatifs⁴¹.

Par exemple, le comité des médicaments cardio-vasculaires et rénaux compte douze (12) membres, dont le secrétaire, issu du personnel du CDER⁴². Les autres membres sont pour la plupart des médecins spécialisés en cardiologie, en néphrologie, en biostatistique ou en gériatrie, par exemple, mais on compte également parmi les membres du comité un analyste rattaché à la *Consumers Union*, une des principales associations de consommateurs des États-Unis et éditrice du magazine *Consumer Reports*. Le comité tient en principe environ quatre (4) rencontres par an et son mandat est établi dans les termes suivants:

The Committee reviews and evaluates available data concerning the safety and effectiveness of marketed and investigational human drug products for use in the treatment of cardiovascular and renal disorders and makes appropriate recommendations to the Commissioner of Food and Drugs.⁴³

³⁹ *Ibid.*

⁴⁰ FDA. *Human Drug Advisory Committees*, où on trouve des informations relatives à ce processus et disponible au www.fda.gov/cder/audiences/acspage/index.htm.

⁴¹ On en trouve la recension au www.fda.gov/oc/advisory/acdrugs.html.

⁴² *Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Roster*, qu'on peut consulter au www.fda.gov/cder/audiences/acspage/Cardiovascularroster1.htm.

⁴³ *Committee Charter – Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee*, qu'on peut consulter au www.fda.gov/cder/audiences/acspage/Cardiovascularcharter1.htm.

Ces comités ne paraissent pas tenir que des discussions abstraites. Par exemple, l'ordre du jour d'une rencontre récente du comité des médicaments cardio-vasculaires et rénaux indique qu'il s'est penché pendant une journée, à l'égard d'un médicament précis, sur les résultats des essais cliniques de phases 1 et 3, sur des éléments particuliers de physiopathologie et sur des questions de méthode statistique, en plus d'échanger avec le promoteur⁴⁴.

Pour la FDA, ces comités jouent un double rôle. D'une part, ils contribuent évidemment à ses processus décisionnels. Ils font cependant aussi en sorte qu'un éventail plus grand de personnes et de milieux peuvent se familiariser au processus d'agrément des médicaments et mieux comprendre comment et pourquoi des médicaments sont ou non approuvés⁴⁵.

c) le régime d'agrément canadien

Santé Canada détient le mandat d'agrément les nouveaux médicaments au Canada dans le cadre de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*⁴⁶. La Direction des produits thérapeutiques joue un rôle très similaire à celui du CDER aux États-Unis. Le processus d'examen des demandes d'agrément se compare également dans les grandes lignes à celui mis en place aux États-Unis⁴⁷.

Le processus d'agrément est dans les faits lancé par le dépôt d'une demande d'essai clinique, qui permet au promoteur d'un nouveau médicament d'en vérifier les effets sur des sujets humains⁴⁸. En cas de succès, le promoteur transmet un avis de présentation de drogue nouvelle, le tout en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴⁹; la présentation d'une drogue «nouvelle» de nature générique peut faire l'objet

⁴⁴ Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. *Agenda – April 25, 2006*, qu'on peut consulter au www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/agenda/2006-4215A1-Agenda.pdf.

⁴⁵ Lewis, Carol. *Advisory Committees: FDA's Primary Stakeholders Have a Say*. FDA Consumer Magazine, septembre-octobre 2000, au www.fda.gov/fdac/features/2000/500_adv.html.

⁴⁶ L.R.C., c. F-27.

⁴⁷ On en trouve un aperçu, rédigé en 2001, au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs_examenfd/f.html.

⁴⁸ La tenue des essais cliniques est depuis 2001 encadrée par des règles particulières, notamment en ce qui a trait à l'approbation des protocoles par un comité d'éthique de la recherche: *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1024 – essais cliniques)*, DORS/2001-203, [2001] 135 Gaz. Can. II 1115.

⁴⁹ Le processus est décrit en détail dans Gagné, Mathieu. *Le droit des médicaments*. Cowansville, Éditions Yvon Blais, 2005. 913 p. Pp. 72-123. On nous pardonnera d'être ici nettement plus concis.

d'une procédure simplifiée⁵⁰. Le Canada tend actuellement à adapter ses exigences administratives particulières à celles qui sont élaborées sous l'égide de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, établie en 1990⁵¹. Lorsque le médicament proposé paraît efficace et sûr, le ministre de la Santé délivre un avis de conformité qui en permet la vente au Canada⁵².

Le ministre peut toutefois suspendre par la suite cet avis de conformité, notamment s'il s'avère que le médicament comporte des risques insoupçonnés au moment de l'agrément⁵³. Le fabricant est requis d'informer la direction thérapeutique de toute réaction indésirable grave associée à son médicament dans les quinze (15) jours suivant le moment où il est informé de la survenance de l'incident⁵⁴. Curieusement, le ministre ne peut contraindre le fabricant ou le distributeur à retirer un produit dont l'avis de conformité est suspendu mais, en cas de contravention, il peut saisir les produits distribués en l'absence d'un avis de conformité valide⁵⁵.

Se greffe par ailleurs au régime général le «Programme d'accès spécial», qui vise en principe à permettre l'utilisation d'un médicament ou d'un autre produit biologique dont l'usage n'est pas autorisé au Canada, lorsque les modes de traitement habituels d'une maladie grave ont échoué⁵⁶. Certains incidents, en matière de chirurgie plastique électorale notamment, laissent toutefois craindre que quelques praticiens recourent peut-être à ce régime exceptionnel dans des cas où une dérogation ne paraît pas impérative.

⁵⁰ *Ibid.*, pp. 77-81.

⁵¹ *Ibid.*, pp. 73, 87-88.

⁵² *Ibid.*, pp. 91-93.

⁵³ *Ibid.*, pp. 96-99.

⁵⁴ *Ibid.*, p. 206. Les professionnels de la santé et les patients peuvent aussi effectuer des déclarations volontaires, qui sont recueillies dans 7 centres régionaux puis, quand elles paraissent «complètes et de qualité», sont transmises au Bureau national de la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada. Ce processus est décrit dans la page «Utilisation des renseignements sur les effets indésirables des produits de santé», au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advers-react-neg/fs-if/ar-ei_info_f.html. Les déclarations devraient être mises à la disposition des professionnels et du public par le réseau MedEffet, entre autres.

⁵⁵ *Ibid.*, pp. 98-99.

⁵⁶ *Ibid.*, pp. 68-72.

Au plan des processus consultatifs, Santé Canada s'est doté de nombreux comités sectoriels constitués d'experts⁵⁷, mais où les représentants des consommateurs ou des patients paraissent peu présents. D'autre part, le ministère «rencontre régulièrement les intervenants de l'industrie et de la recherche », comme l'indiquent les comptes rendus des rencontres tenues avec diverses associations⁵⁸.

Plus généralement, Santé Canada entend fournir «aux Canadiens l'information et la possibilité de participer de façon valable à ses processus décisionnels concernant les priorités, les politiques et les programmes.»⁵⁹ Le ministère a, à cette fin, mis en place un Bureau de la participation des consommateurs et du public et, surtout, le Comité de consultation publique (le «CCP»), rattaché à sa Direction générale des produits de santé et des aliments.

Le CCP a été constitué en 2002 et son mandat est formulé dans les termes suivants:

- fournir à la sous-ministre adjointe et au Comité exécutif de la Direction générale des avis sur les questions et les initiatives de la Direction générale en tenant compte du point de vue du public;
- conseiller le Bureau de la participation des consommateurs et du public en ce qui a trait à la planification et à la gestion des activités de participation des consommateurs et du public;
- formuler des recommandations pour améliorer l'efficacité des communications du BPCP et de la DGPSA à la population canadienne.⁶⁰

On est d'abord frappé à la lecture de ce mandat par l'importance donnée aux questions reliées aux communications et aux processus de consultation. Quant au mandat plus substantif, énoncé dans le premier élément, il faut admettre qu'il demeure très générique, sinon un peu vague. On constate d'ailleurs à la lecture des documents du CPP, et notamment de son rapport annuel, que le CCP se penche notamment sur des questions

⁵⁷ On en trouve une recension au www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/ocpi-bpcp/eac-cce/index_f.html. Et il ne serait pas fâcheux que Santé Canada allège quelque peu ses URL...

⁵⁸ Santé Canada. *Rencontres des Associations*, qu'on peut consulter au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/assoc/index_f.html.

⁵⁹ Santé Canada. *Participation du public et consultations*, qu'on peut consulter au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/index_f.html.

⁶⁰ Direction générale des produits de santé et des aliments: Comité de consultation publique. *Rapport annuel de 2004*. Ottawa, s.d. 14 p. P. 3.

de politique très générales, comme le cadre de participation du public dont s'est dotée la Direction générale des produits de santé et des aliments ou la perception du public à l'égard de la résistance aux antimicrobiens⁶¹.

À l'inverse, le CCP paraît parfois tomber dans le menu détail, quand il formule par exemple des conseils sur des éléments particuliers de la conception graphique d'un site web⁶². Il est du moins clair qu'il ne s'est pas intéressé jusqu'ici à l'examen de produits en particulier, contrairement aux comités consultatifs sectoriels du CDER aux États-Unis. Le CCP s'est toutefois penché sur les modalités de la participation du public ou de ses représentants à divers types de processus, y compris l'approbation de médicaments spécifiques, sans que le compte rendu de ses délibérations à cet égard soit d'ailleurs particulièrement limpide⁶³.

c) le régime d'agrément de l'Union européenne

Comme on le sait, l'Union européenne fait l'expérience de la cohabitation de vingt-cinq (25) régimes juridiques nationaux avec un système de droit communautaire qui prend une place croissante et qui intègre de plus en plus de fonctions jadis exercées par les autorités nationales. Le domaine de l'agrément des médicaments n'y fait pas exception.

L'activité d'agrément des médicaments relève encore en principe des juridictions nationales au sein de l'Union européenne. Certains produits relèvent toutefois maintenant d'une procédure communautaire unifiée et on sent bien que cette exception est vouée à terme à devenir la règle.

Le régime communautaire a été significativement réformé par un Règlement du Parlement européen et du Conseil adopté le 31 mars 2004⁶⁴. Le Règlement

⁶¹ *Ibid.*, pp. 4, 7.

⁶² Comité de consultation publique. Compte rendu de la rencontre des 27 et 28 mai 2005.

⁶³ *Ibid.*, point 5 de l'ordre du jour. Dans la mesure où le libellé du compte rendu pourrait signifier que la participation du public ou de ses représentants, par opposition aux professionnels de la santé, n'est pas nécessairement pertinente en matière d'approbation de médicaments spécifiques, on nous permettra d'indiquer un désaccord entier avec une telle orientation.

⁶⁴ *Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments*, J.O. 30.4.2004, L 136/1. On sait qu'en droit communautaire, le règlement s'impose directement aux

remplace un organisme préexistant par l'Agence européenne des médicaments, composée de divers organes, dont le comité des médicaments à usage humain, «chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain»⁶⁵. Malgré ce mandat en apparence très général, l'Agence est essentiellement (et exclusivement) responsable de l'agrément des médicaments issus de diverses biotechnologies⁶⁶ ou contenant une nouvelle substance active et visant le traitement de certains types de pathologies⁶⁷. Elle peut également agréer d'autres produits. On saisit d'emblée que l'agrément des médicaments de pointe relèvera dorénavant de l'Agence et que les autorités nationales seront graduellement reléguées au rôle d'approbation de médicaments génériques, non novateurs et visant à traiter des pathologies moins «spectaculaires».

Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence est responsable de déterminer la recevabilité des demandes d'agrément, d'accorder ou de retirer l'autorisation de mise en marché d'un médicament et de la pharmacovigilance⁶⁸. L'avis accordant ou non l'agrément doit être «rendu dans un délai de deux cent dix jours suivant la réception d'une demande valide.»⁶⁹ Le Règlement établit aussi une procédure d'évaluation accélérée dans le cas où un médicament comporte «un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique», auquel cas le délai d'examen est ramené à cent cinquante (150) jours⁷⁰.

La première autorisation de mise en marché n'est valide que pendant cinq (5) ans, après quoi le fabricant doit s'il le juge à propos en demander le renouvellement «sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque»; si elle est renouvelée,

justiciables, contrairement à la directive, qui ne s'impose qu'aux États membres de l'Union. Il importe par ailleurs de préciser que le Règlement 726/2004 s'inscrit dans un cadre juridique plus large, établi notamment par un certain nombre de directives relatives aux médicaments et aux bonnes pratiques cliniques.

⁶⁵ *Ibid.*, art. 55-56.

⁶⁶ et principalement celles ressortissant du génie génétique.

⁶⁷ et notamment le syndrome d'immunodéficience acquise, le cancer et le diabète, la liste des domaines réservés à l'Agence devant par ailleurs s'allonger à compter du 20 mai 2008 pour inclure les dysfonctionnements immunitaires et les «maladies virales», ce qui étendra considérablement son champ d'action.

⁶⁸ *Op. cit.*, art. 5. Plus précisément, l'agrément est formellement consenti par la Commission européenne, sur recommandation du comité.

⁶⁹ *Ibid.*, art. 6, par. 3.

⁷⁰ *Ibid.*, art. 14, par. 9

l'autorisation est dès lors valable «pour une durée illimitée», sous réserve évidemment de la capacité conservée aux autorités de la retirer au besoin (ou en cas de non-usage)⁷¹.

On notera avec un certain intérêt les diverses dispositions du Règlement qui requièrent un niveau élevé de transparence de la part de l'Agence et de ses organes ainsi que des fabricants de médicaments en ce qui a trait aux informations relatives à une demande, à son retrait éventuel et aux indications d'effets indésirables résultant des obligations de pharmacovigilance imparties notamment aux fabricants⁷².

Au plan structurel, l'Agence est gouvernée par un directeur exécutif et par un conseil d'administration où siègent un représentant de chaque État membre, deux représentants de la Commission, deux représentants du Parlement, deux représentants des organisations de patients, un représentant des organisations de médecins et un représentant des organisations de vétérinaires⁷³. Par ailleurs et quant au comité des médicaments à usage humain, y siègent des représentants de tous les États membres de l'Union, chaque État ayant droit à un administrateur et à un substitut⁷⁴. L'Agence comptait en 2004 sur un personnel de trois cent soixante (360) personnes⁷⁵.

Dans les cas où un médicament est agréé non pas par l'Agence, mais par une autorité nationale, les règles en vigueur au sein de l'Union établissent un régime de reconnaissance mutuelle d'un agrément national par les autres États membres désignés par le requérant⁷⁶.

d) une expérience australo-néo-zélandaise

⁷¹ *Ibid.*, art. 14.

⁷² *Ibid.*, art. 11, 12, 13 (incluant à l'égard d'un rapport d'évaluation positif «un résumé qui doit être compréhensible par le public»), 16, 22 et 24. L'article 57 du Règlement renvoie par ailleurs à une banque de données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés à l'égard des médicaments.

⁷³ *Ibid.*, art. 65.

⁷⁴ *Ibid.*, art. 55, 61.

⁷⁵ *About the EMEA – Structure*, au www.emea.eu.int/htms/aboutus/emeaoverview.htm. On aura compris que l'acronyme anglais désignant l'Agence est «EMEA» et on s'étonnera au passage que son site web soit rédigé presque exclusivement en anglais. On veut bien que le siège de l'Agence se trouve à Londres, mais les organismes communautaires sont généralement plus enclins au plurilinguisme.

⁷⁶ Le requérant peut en effet ne pas souhaiter que son produit soit agréé dans tous les marchés. Les processus d'agrément sont schématisés dans le rapport annuel 2005 de l'Agence: *Annual report of the European Medicines Agency 2005*. Londres, 9 mars 2006. 112 p. P. 5. Au www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/AnnualReport2005.pdf.

Afin de raffiner cette analyse comparative, on a également voulu envisager les mécanismes d'agrément des médicaments mis en oeuvre en Australie et en Nouvelle-Zélande. On pouvait en effet légitimement poser l'hypothèse que ces deux États voisins auraient pu se doter en matière d'agrément des médicaments d'un processus conjoint analogue à ce qu'ils ont établi en matière de sécurité alimentaire. Ce ne paraît toutefois pas être le cas.

L'Australie et la Nouvelle-Zélande ont en effet établi en 1991 un organisme qui porte en anglais le nom de *Food Standards Australia New Zealand*, et qui se décrit dans les termes suivants:

Foods Standards Australia New Zealand [...] protects the health and safety of the people in Australia and New Zealand by maintaining a safe food supply.

We are a bi-national independent statutory authority that develops food standards for composition, labelling and contaminants, including microbiological limits, that apply to all foods produced or imported for sale in Australia and New Zealand.

[...]

Food Standards Australia New Zealand works in partnership with Australia's Commonwealth, State and Territory governments and the New Zealand government. We also seek to engage industry, consumers, and public health professionals in our work.

Food Standards Australia New Zealand has offices in Canberra, Australia and Wellington, New Zealand.⁷⁷

Les responsabilités confiées à l'organisme incluent non seulement la mise au point de règles, mais aussi la coordination de la surveillance en matière alimentaire et, au besoin, des rappels d'aliments ainsi que des activités de recherche.

Il s'agit donc d'un cas remarquable de coopération réglementaire entre deux États géographiquement assez proches, mais dont les ressources sont inégales. On procède non seulement à l'harmonisation des règles, mais aussi dans une large mesure à celle de leur mise en oeuvre.

⁷⁷ Food Standards Australia New Zealand. *FSANZ: About Us*. Disponible au www.foodstandards.gov.au/aboutus/

En matière d'agrément des médicaments, par contre, la Nouvelle-Zélande et l'Australie paraissent avoir maintenu des régimes différents. Le processus néo-zélandais, par exemple, structuré dans l'ensemble comme ceux qu'on a déjà examinés, mène à l'approbation d'un médicament par le ministre de la Santé, sans qu'on voie quelque trace d'une intervention d'une structure binationale⁷⁸.

e) quelques éléments de conclusion

Les cas de l'Union européenne d'une part, et de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande d'autre part, indiquent d'emblée que les expériences de coopération réglementaire peuvent différer et qu'elles s'adaptent à la fois à la situation particulière des États en cause et à l'évolution du défi de l'agrément des médicaments dans un monde en mutation.

D'autre part et comme on le voit, il existe d'évidentes similitudes entre les processus canadiens et états-uniens, mais aussi quelques différences. Les unes s'expliquent du fait qu'on recherche dans les deux cas le même objectif et qu'on a donc retenu des méthodes analogues, tandis que les autres tiennent notamment à des caractéristiques sociopolitiques qu'on serait tenté de qualifier de secondaires et qui distinguent à divers égards les sociétés et les processus politiques des deux États.

On ne s'étonne pas dans ce contexte que certains évoquent par conséquent le projet d'harmoniser, sinon de fondre, ces deux processus qui s'adressent à des marchés si proches aux plans géographique, économique, sociodémographique et sociosanitaire. Encore faut-il préciser de quelle harmonisation on voudrait parler, puis en jauger l'utilité réelle.

Il faut dès lors revenir aux trois critères d'efficacité, d'efficience et d'imputabilité qu'on a déjà posés, et examiner plus précisément les régimes réglementaires des États-Unis et du Canada. Avant d'harmoniser en effet, il faut bien évaluer les forces et les défis propres aux systèmes qu'on veut combiner. On verra que ces

⁷⁸ Le processus est décrit sommairement dans la page *How Medicines are Regulated*, au www.medsafe.govt.nz/Consumers/Regulate.htm. On trouve également une «foire aux questions» digne de mention dans certains communiqués de presse de Medsafe, une direction du ministère de la Santé, comme celui du 23 mars 2006 relatif à l'agrément provisoire de l'herceptin, au www.medsafe.govt.nz/hot/media/2006/Herceptin.htm.

défis sont peut-être plus considérables qu'on peut le croire, et qu'ils ne sont pas toujours ceux qu'on pense.

2.3 DES ÉLÉMENTS D'ÉVALUATION ET D'ANALYSE

1- le régime états-unien d'agrément des médicaments

Comment peut-on évaluer le processus d'agrément des médicaments aux États-Unis en matière d'efficacité, d'efficience et d'imputabilité? Contrairement à ce que d'aucuns pourraient croire, ce processus paraît présentement susciter des inquiétudes sérieuses, notamment parce que des mécanismes mis en place pour en accroître l'efficience paraissent avoir contribué à en miner l'efficacité, mais aussi en raison de l'effet de tendances exogènes qui n'ont peut-être pas encore été prises en compte adéquatement dans l'adaptation du processus. Pour mieux saisir ces problématiques, on procédera d'abord à un portrait d'ensemble de l'évolution des règles entourant l'agrément des médicaments depuis 1992 avant d'esquisser un diagnostic à l'aide de nos trois critères.

a) la recherche de l'efficience: le *PDUFA*

Au début des années 1990, beaucoup s'inquiétaient aux États-Unis de l'allongement des délais d'agrément des nouveaux médicaments. La FDA n'en pouvait mais, soulignant que la limitation de ses ressources l'empêchait de faire mieux et plus vite. Le Congrès a donc voulu contribuer à l'accélération des agréments en fournissant à l'agence des ressources supplémentaires, à certaines conditions.

Le *Prescription Drug User Fee Act* (ou «*PDUFA*») a été adopté en 1992⁷⁹. Cette législation était dotée d'une clause crépusculaire de cinq (5) ans et a donc fait l'objet de révisions en 1997 et 2002; ces révisions ont maintenu les orientations fondamentales de la législation, tout en ajustant certains éléments techniques. On évoque maintenant les *PDUFA II* et *III* pour viser plus particulièrement les émanations des deux révisions quinquennales de la loi.

Le *PDUFA* repose sur un principe simple. Le promoteur d'un médicament doit payer des droits à la FDA pour faire agréer un médicament⁸⁰. La FDA peut conserver

⁷⁹ P.L. 102-571, Title I, § 103

⁸⁰ Plus précisément, ces droits sont de 3 types: un montant doit être versé lors du dépôt d'une demande d'agrément, une redevance annuelle doit être versée par l'exploitant d'une usine autorisée à fabriquer

ces sommes d'argent à condition qu'elle les affecte à l'agrément des médicaments et des processus de fabrication et qu'elle se conforme à certains objectifs de performance. Si l'Agence ne se conforme pas à ces objectifs (sous réserve d'une marge de manoeuvre également fixée par la loi), elle perd automatiquement le bénéfice de ces revenus, qui constituent maintenant une portion appréciable de son budget⁸¹.

L'aiguillon est de taille. On veut ainsi contribuer à la fois à augmenter les ressources, pour atteindre le minimum requis, et à en favoriser une utilisation exemplaire: le rehaussement de l'efficacité de l'organisme d'agrément se situe manifestement au coeur du mécanisme législatif. Les deux révisions quinquennales ont permis de faire ressortir un certain nombre de difficultés, sinon d'effets pervers, qui ont découlé du PDUFA. Si certains de ces irritants ont été atténués ou corrigés, on n'a cependant pas modifié l'orientation fondamentale de ce mécanisme d'incitation à la performance, qui fait l'objet d'une critique fondamentale de la part d'un nombre croissant de commentateurs.

Il semble en effet que malgré les retombées financières du PDUFA, la charge de travail liée à l'agrément d'un médicament ait eu tendance à augmenter plus rapidement que les revenus disponibles⁸². Cela s'expliquerait notamment par la complexité croissante des demandes d'agrément, qui visent par exemple de plus en plus fréquemment des produits relevant du génie génétique à l'égard desquels la FDA dispose de moins d'expérience et de compétences. La prolifération de nouveaux producteurs de médicaments, qui sont souvent de plus petites entreprises pour qui il s'agit de leur première demande d'agrément, pourrait aussi faire en sorte que les demandes comportent des lacunes, ce qui oblige à des communications plus fréquentes avec les promoteurs afin d'obtenir plus d'information ou des corrections et qui impose par conséquent des délais accrus⁸³.

Certes, les délais d'agrément ont été abrégés: on est passé de vingt-sept (27) mois en 1994 à quatorze (14) mois environ en 2001 à l'égard des demandes suivant

des médicaments agréés et une redevance annuelle distincte doit être versée par l'entreprise qui offre un médicament pour lequel aucun substitut générique n'est disponible.

⁸¹ Les frais d'utilisateurs représentaient en 2001 tout près de 50% du budget d'évaluation des médicaments et appareils bio-médicaux: United States General Accounting Office. *Food and Drug Administration – Effect of User Fees on Drug Approval Times, Withdrawals and Other Agency Activities – Report to the Chairman, Committee on Health, Education, Labor, and Pensions, U.S. Senate*. Washington, septembre 2002. 33 p. (Ci-après «GAO»). P. 8.

⁸² GAO, pp. 11-14.

⁸³ GAO, p. 13.

le parcours normal⁸⁴. Le personnel chargé d'examiner les demandes d'agrément a augmenté de soixante-dix-sept pour cent (77 %) de 1993 à 2000, passant de mille trois cents (1 300) à deux mille trois cents (2 300) équivalents temps plein environ⁸⁵. Cela constitue incidemment une conséquence directe de l'afflux de revenus provenant des redevances des fabricants, qui devaient s'élever à environ cent soixante-dix millions de dollars (170 M USD) en 2002, soit un peu plus de la moitié du budget total consacré à l'évaluation des médicaments et aux activités connexes⁸⁶.

Mais les indicateurs de performance, eux, sont devenus plus exigeants⁸⁷. À moins de mettre en péril les revenus découlant du PDUFA, qui représentent une part croissante de son budget, la FDA doit donc faire plus en moins de temps. Il en découlerait au moins trois (3) effets: d'abord et dans certains cas, lorsqu'une demande d'agrément comporte des failles qui pourraient être corrigées, la FDA la rejettera dans les délais impartis, plutôt que de l'accepter plus tard⁸⁸. Le promoteur doit dès lors déposer une nouvelle demande, ce qui oblige à reprendre une partie du travail d'évaluation déjà fait. On notera incidemment que le régime mis en place par le PDUFA et, plus globalement, la critique relative à l'efficacité de la FDA, ne prend guère en compte les écarts occasionnés par la qualité des demandes des fabricants, qui peut apparemment varier de façon appréciable et avoir de ce fait un impact significatif sur la durée de l'examen et donc sur la perception de l'efficacité de l'organisme, qui fait donc dans une certaine mesure les frais des carences de ses «clients»⁸⁹.

Ensuite, on constate des effets délétères sur le personnel chargé de l'examen des demandes d'agrément: la formation continue est réduite, faute de temps, et les individus préfèrent migrer vers un autre emploi⁹⁰, ce qui entraîne une érosion

⁸⁴ GAO, p. 8. La période d'agrément des produits bénéficiant d'un examen accéléré est passée dans la même période de 21 à 6 mois (p. 10).

⁸⁵ GAO, p. 8.

⁸⁶ GAO, p. 8.

⁸⁷ Par exemple, la FDA s'est engagée à terminer en 2002 l'examen de 90 % des demandes d'agrément en 210 jours, alors qu'elle disposait en 1997 d'un délai d'un an pour atteindre le même objectif: GAO, p. 19.

⁸⁸ GAO, pp. 11-12.

⁸⁹ La société Merck a par exemple longtemps détenu la réputation de présenter des demandes impeccables, au point où Merrill Lynch a émis l'avis que la réduction concomitante des délais d'approbation de ses produits lui aurait valu des revenus additionnels de plus de 3 milliards de dollars (3,3 G USD) entre 1995 et 2001: Simons *et al.*, *op. cit.*, pp. 96-97. Durant cette période, le délai moyen d'approbation des produits proposés par Merck était de 11 mois, tandis que celui relatif aux produits proposés par la société Pfizer excédait 2 ans.

⁹⁰ GAO, *op. cit.*, p. 18.

constante de l'expertise⁹¹. Lorsqu'ils consentent à conserver leurs fonctions, ils peuvent souvent faire valoir les offres alléchantes qu'ils reçoivent du secteur privé et obtenir une augmentation de leur rémunération de l'ordre de dix pour cent (10 %), ce qui augmente notablement les coûts de l'agence⁹². Surtout, des demandes d'agrément seraient accueillies alors qu'il n'est pas certain qu'elles devraient l'être: la culture de la FDA tendrait à inciter vivement à agréer des médicaments sans faire de vagues⁹³. Pour quelques commentateurs, cela contribuerait à expliquer pourquoi la proportion de médicaments retirés du marché après agrément tend à augmenter aux États-Unis depuis quelques années.

De fait, on constate une tendance troublante. La FDA a en effet retiré quinze (15) médicaments entre 2000 et 2006, contre seize (16) dans le quart de siècle précédent⁹⁴. Ce phénomène n'est pas attribuable à la simple augmentation du nombre des médicaments. Le taux de retrait, calculé par périodes de quatre ans en comparant le nombre de médicaments autorisés et celui des médicaments retirés pendant la période, passe de moins de deux pour cent (1,96 %) pour l'intervalle 1989-1992 (soit juste avant l'entrée en vigueur du PDUFA) à plus de cinq pour cent (5,34 %) dans l'intervalle 1997-2000⁹⁵.

La FDA conteste cette interprétation des données et souligne notamment que la prolifération des médicaments entraîne une augmentation du risque d'interactions médicamenteuses imprévisibles et dont les effets ne peuvent être mesurés dans des essais cliniques de phase 2 ou 3: on ne peut les constater qu'après la mise en marché⁹⁶. D'autres facteurs que la qualité des processus d'agrément joueraient donc un rôle dans la multiplication des retraits.

⁹¹ que déplorent incidemment les promoteurs, qui doivent s'expliquer auprès d'analystes qui ne sont pas au fait des plus récentes technologies: GAO, p. 24.

⁹² GAO, p. 22.

⁹³ Public Citizen. *Problems in the New Drug Approval Process: A Case Study of Lotronex*. Le document, disponible au www.citizen.org/congress/reform/drugsafety/articles.cfm?ID=7442, ne porte pas de date mais est postérieur à avril 2002. Il évoque notamment des reportages dans les médias et une enquête menée par Public Citizen en 1998. Si on peut s'inquiéter du ton parfois polémique de Public Citizen, ces constats sont dans une large mesure corroborés entre autres par le témoignage du Dr David Graham, de la FDA, devant le comité des finances du sénat des États-Unis dans le cadre de l'affaire Vioxx le 18 novembre 2004, dont on trouve la transcription au <http://finance.senate.gov/hearings/99575.pdf>.

⁹⁴ Leaf, Clifton. *Deadly Caution*. Fortune, 9 février 2006, disponible sur le web au http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune_archive/2006/02/20/8369155/.

⁹⁵ GAO, pp. 24-26.

⁹⁶ GAO, p. 26.

Il n'en reste pas moins que la FDA a prié l'*Institute of Medicine*, un prestigieux organisme affilié au *National Academies*, de procéder à une évaluation globale du mécanisme d'agrément des médicaments aux États-Unis⁹⁷. L'*Institute* a constitué un comité de travail et l'a chargé de cette tâche délicate, qu'il a entreprise en juin 2005 et n'a pas terminée⁹⁸. Le Secrétaire de la Santé des États-Unis a, d'autre part, annoncé en février 2005 que «[...] the FDA will create a new independent Drug Safety Oversight Board to oversee the management of drug safety issues [...]».⁹⁹

On entendait donc transcender les difficultés éprouvées par la FDA et, vraisemblablement, répondre ainsi aux critiques selon lesquelles la structure même du CDER, dont des divisions voisines sont chargées d'accorder, puis éventuellement de retirer l'agrément d'un médicament, donne lieu à un conflit. À l'examen toutefois, la structure de ce *Board*, composé principalement de cadres du CDER, ne paraît pas comporter manifestement les garanties d'indépendance auxquelles on aurait pu s'attendre¹⁰⁰ et on peut légitimement se demander s'il répondra au désir, reconnu par le Secrétaire Leavitt, *that people want more oversight and openness from the agency*¹⁰¹.

Chose certaine, le défi est devenu considérable: selon un sondage publié en février 2005 (et donc, il est vrai, quelques mois à peine après l'éclosion de l'affaire Vioxx), seuls vingt-huit pour cent (28 %) des répondants disaient avoir «très» confiance en la sécurité des médicaments d'ordonnance vendus aux États-Unis, tandis que dix-huit pour cent (18 %) avaient peu ou pas du tout confiance¹⁰². Vingt-deux pour cent (22 %) des répondants disaient avoir «très» confiance en la capacité de la FDA d'assurer la sécurité du marché, mais la même proportion disait avoir peu ou pas du tout confiance et

⁹⁷ Quant au mandat, on en aura un aperçu à la page *Assessment of the U.S. Drug Safety System*, au www.iom.edu/CMS/3793/26341.aspx.

⁹⁸ Si les documents y relatifs se trouvent sur plusieurs sites web, on trouvera la composition de ce groupe de travail au www8.nationalacademies.org/cp/CommitteeView.aspx?key=162.

⁹⁹ Department of Health and Human Services. *Reforms Will Improve Oversight and Openness at FDA – Secretary Leavitt Meets with Employees and Announces a New Day at FDA*. Communiqué, 15 février 2005, au www.hhs.gov/news/press/2005pres/20050215.html.

¹⁰⁰ CDER: Office of the Center Director. *Manual of policies and procedures – MAPP 4151-3 – Drug Safety Oversight Board*. Washington, FDA, 5 avril 2005. 6 p. Pp. 2-3. Le document est disponible au www.fda.gov/cder/mapp/4151-3.pdf. Les recommandations doivent recueillir l'assentiment des deux tiers des membres, ce qui équivaut de près à la proportion de membres issus du CDER au sein du comité, et le directeur du CDER n'est pas lié par ces recommandations.

¹⁰¹ *FDA to create drug safety board*. 15 février 2005. Dépêche de l'*Associated Press* au <http://us.cnn.com/2005/HEALTH/02/05/fda.chief.oversight.ap/index.html>.

¹⁰² Kaiser, *op. cit.*, p. 5.

vingt-sept pour cent (27 %) des répondants disaient avoir moins confiance qu'avant en les capacités de la FDA¹⁰³.

b) l'efficacité, tributaire de la fiabilité des données

D'autre part, les procédures mises en place par la FDA dépendent de la qualité des recherches scientifiques pour assurer l'atteinte de son objectif de protection de la santé publique. Ces recherches jouent un rôle déterminant à deux étapes: d'une part, les études cliniques réalisées à l'occasion d'une demande d'agrément doivent être fiables. Ensuite, et une fois un médicament mis en marché, les mécanismes visant à détecter d'éventuels effets indésirables doivent être efficaces et des études de suivi crédibles doivent être réalisées. Des doutes de plus en plus graves sont toutefois soulevés à l'égard de la fiabilité d'une part importante de ces travaux scientifiques.

i) l'obtention des données de suivi

D'abord, il ne paraît pas exister aux États-Unis de mécanisme efficace de détection systématique des effets secondaires que peut avoir un médicament dans une population. Si certains types d'incidents font normalement l'objet de rapports dans le réseau *Medwatch*¹⁰⁴, d'autres n'y seront pas consignés. L'industrie pharmaceutique a récemment accepté de mettre en place un nouveau mécanisme autorégulé de divulgation des effets indésirables, mais il demeure trop tôt pour en évaluer l'impact.

Les processus de suivi revêtent pourtant une importance capitale. On sait que les études cliniques examinées dans le cadre d'une demande d'agrément pourront normalement, en raison de la taille des échantillons, déceler des effets secondaires dont la prévalence est de l'ordre d'un pour cent (1%), tandis que des effets dont la prévalence serait de l'ordre d'un cas sur mille (0,1%), par exemple, ne seront généralement pas détectés¹⁰⁵.

ii) l'impact de liens financiers

¹⁰³ *Ibid.*, p. 6. La FDA peut toutefois se consoler un rien en constatant dans le même sondage que la cote de popularité des sociétés pharmaceutiques est plus basse et descend plus vite.

¹⁰⁴ On trouve plus de détails sur MedWatch, le réseau d'information en matière de pharmacovigilance de la FDA, au www.fda.gov/medwatch/index.html.

¹⁰⁵ Barclay, Laurie. *Reform of Postmarketing Drug Surveillance System Needed, Experts Say*. Medscape Medical News, 30.11.04, au www.medscape.com/viewarticle/494932?rss.

Ensuite, et on serait hélas tenté d'ajouter «surtout», l'indépendance des chercheurs, garante de la fiabilité de leurs travaux et de leurs conclusions, paraît de plus en plus systématiquement compromise. Cela paraît tenir à plusieurs phénomènes convergents.

En 1980, le Congrès a permis aux chercheurs bénéficiant de subventions fédérales de breveter les éventuels résultats de leurs recherches. Si plusieurs des brevets obtenus dans ce contexte n'ont que peu de valeur économique, quelques-uns en ont énormément. Du coup, des chercheurs sont aussi devenus des investisseurs dans une entreprise qu'ils ont créée et à laquelle ils ont cédé un brevet lucratif. Dans bien des cas, ces entreprises se sont associées à des firmes pharmaceutiques qui sont en mesure de commercialiser et de distribuer le médicament faisant l'objet d'un tel brevet. Des relations financières de plus en plus fréquentes se tissent ainsi entre chercheurs et sociétés pharmaceutiques, ainsi qu'entre institutions universitaires ou hospitalières et sociétés pharmaceutiques.

Ces sociétés consentent par ailleurs parfois des dons importants à des universités ou à des centres hospitaliers auxquels sont associés des chercheurs. Certains incidents ont pu laisser croire que ces institutions ont de ce fait conçu un respect peut-être excessif pour ces donateurs qui auraient ainsi acquis à l'occasion une influence susceptible de porter ombrage à l'indépendance de la recherche. En général, les recherches scientifiques ne sont rien sans publication dans des périodiques spécialisés, or les sociétés pharmaceutiques sont aussi devenues des collaborateurs importants de ces périodiques en y achetant des quantités considérables de publicité.

L'existence de telles relations financières relève de faits facilement vérifiables. Il paraît autrement plus délicat de démontrer qu'elles ont effectivement un impact sur l'indépendance des recherches et sur la nature des résultats publiés. Certains travaux laissent cependant croire que cet effet existe bel et bien. On distinguera ici les questions liées à l'indépendance des chercheurs, celles liées aux critères de publication et celles liées à la réticence des fabricants de publier des résultats défavorables.

Dès 1998, une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* constatait une forte corrélation entre, d'une part, l'existence de relations financières entre

des chercheurs et des sociétés pharmaceutiques et, d'autre part, leur propension à conclure à l'efficacité de certains types de produits (qu'on appellera ici les «CCA»)¹⁰⁶. Dans l'échantillon d'études analysées, pratiquement tous les auteurs (96 %) ayant des liens financiers avec des fabricants de CCA concluaient à la sûreté de ces produits, tandis que soixante pour cent (60 %) des chercheurs n'ayant aucun intérêt financier partageaient la même opinion et que seulement le tiers (37%) des chercheurs ayant des liens financiers avec les fabricants de produits concurrents des CCA jugeaient ces derniers sûrs.

Il ne s'agit ni d'un résultat isolé, ni du constat d'un phénomène marginal. En 2005, par exemple, la méta-analyse des résultats d'études cliniques en psychiatrie donnait des résultats similaires¹⁰⁷. La recension de près de quatre cents (397) études cliniques publiées dans quatre périodiques spécialisés de 2001 à 2003 a permis de constater que, dans soixante pour cent (60 %) des cas, les chercheurs avaient bénéficié du soutien financier d'une société pharmaceutique ou d'une autre partie similairement intéressée. Dans quarante-sept pour cent (47 %) des cas, au moins un des auteurs divulguait expressément un conflit d'intérêts. Dans un sous-échantillon de cent soixante-deux (162) études menées selon une méthodologie rigoureuse, les chercheurs ayant divulgué un conflit d'intérêts les liant à une société pharmaceutique rapportaient des résultats positifs à l'égard de l'efficacité du traitement évalué pratiquement cinq (4,9) fois plus fréquemment que les chercheurs n'ayant pas divulgué de conflit.

Une méta-analyse de plus grande envergure¹⁰⁸ encore a produit des résultats similaires. Elle est résumée dans les termes suivants dans une autre étude¹⁰⁹:

In a more recent study, Bekelman and colleagues have attempted a comprehensive synthesis of evidence

¹⁰⁶ Stelfox, Henry; Chua, Grace; O'Rourke, Keith; Detsky, Allan. *Conflict of Interest in the Debate over Calcium-Channel Antagonists*. NEJM 1998; 338: 101-106. On trouve le texte de l'abstract au <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/338/2/101>. Cette étude n'était pas la première à se pencher sur ces questions aux États-Unis ou au Royaume-Uni, mais elle a donné un nouvel élan aux discussions.

¹⁰⁷ Perlis, Roy; Perlis, Clifford; Wu, Yelena; Hwang, Cindy; Joseph, Megan; Nierenberg, Andrew. *Industry Sponsorship and Financial Conflict of Interest in the Reporting of Clinical Trials in Psychiatry*. American Journal of Psychiatry 162: 1957-1960 (octobre 2005). On trouve l'abstract au <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/162/10/1957>.

¹⁰⁸ Bekelman, J.E.; Li, Y.; Gross, C.P. *Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research*. JAMA 2003; 289: 454-465.

¹⁰⁹ Schafer, A. *Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy*. J Med Ethics 2004; 30:8-24. 17. Notes infrapaginales omises. On n'a pas consulté directement l'étude de Bekelman *et al.*

relating to biomedical conflicts of interest. According to their data, over a period of roughly two decades (January 1980 to October 2002), approximately one fourth of investigators were found to have industry affiliations, and roughly two thirds of academic institutions were found to hold equity in start ups that sponsor research performed at the same institution. By combining data from articles examining 1140 studies, Bekelman found that “industry sponsored studies were significantly more likely to reach conclusions that were favourable to the sponsor than were non-industry studies”. [...] The Bekelman study also found that industry sponsorship was associated with restrictions on publication and data sharing. Bekelman *et al* conclude: “Financial relationships among industry, scientific investigators and academic institutions are widespread. Conflicts of interest arising from these ties can influence biomedical research in important ways.”

À la même époque, le *British Medical Journal* publiait une étude de même nature où les auteurs concluaient notamment que :

Research sponsored by the drug industry was more likely to produce results favoring the product made by the company sponsoring the product than studies funded by other sources. The results apply across a wide range of disease states, drugs and drug classes, over at least two decades and regardless of the type of research being assessed – pharmacoeconomic studies, clinical trials, or meta-analyses of clinical trials.¹¹⁰

La problématique a cependant été portée à l'avant-plan des débats publics à la fin de 2004, à l'occasion de la publication dans le *Journal of the American Medical Association* (ou«*JAMA*»), d'une étude, d'un éditorial et de divers commentaires mettant directement en cause les processus de suivi et la fiabilité des études publiées dans ce contexte. Dans l'étude de cas qui se situe au coeur de ce numéro de la revue, les auteurs indiquent que la société Bayer savait des mois avant son retrait qu'un médicament connu sous le nom de Baycol pouvait dans certains cas contribuer à causer la rhabdomyolyse,

¹¹⁰ Lexchin, J.; Bero, K.; Djulbegovic, B. *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review*. *BMJ* 2003; 326: 1167-74, cité in Schafer, *op. cit.* Notes infrapaginales omises. On n'a pas consulté directement l'étude de Lexchin *et al.*

une affection du système musculaire et qui aurait touché des dizaines de milliers d'utilisateurs du médicament¹¹¹.

Plus précisément, Baycol a été commercialisé à compter de 1998; dans les cent jours de la mise en marché, Bayer disposait déjà de données indiquant des problèmes potentiels, mais ce n'est que dix-huit (18) mois après la mise en marché qu'un avis indiquant le risque potentiel a été ajouté au dépliant d'information accompagnant le produit. Dès la fin de 1999, des études menées par Bayer concluaient déjà à l'existence d'un risque, mais elles paraissent n'avoir jamais été publiées. Le produit n'a été retiré du marché qu'en août 2001¹¹².

Pour les éditorialistes du JAMA, la dépendance des processus de suivi sur la coopération des sociétés pharmaceutiques elles-mêmes fait en sorte qu'elles peuvent être «tentées de camoufler» des données défavorables à leur produit¹¹³. Facteur aggravant, plus de la moitié des études de suivi que les fabricants s'engageraient à réaliser auprès de la FDA ne seraient pas complétées, et certaines ne seraient même jamais entamées¹¹⁴.

iii) les choix éditoriaux

Si des études ne sont pas entamées ou complétées, elles ne peuvent être publiées; si, d'autre part, des études effectuées ne sont pas soumises pour publication, on n'est pas davantage avancé. C'est que la publication de données joue un double rôle: elle permet la validation des résultats par les pairs, ce qui contribue à assurer leur fiabilité et,

¹¹¹ Psaty, Bruce; Furberg, Curt; Ray, Wayne; Weiss, Noel. *Potential for Conflict of Interest in the Evaluation of Suspected Adverse Drug Reactions – Use of Cerivastatin and Risk of Rhabdomyolysis*. JAMA 2004; 292: 2622-2631. Le Dr Psaty et certains de ses collègues ont agi à titre d'expert pour les demandeurs dans le cadre d'un recours collectif intenté par les utilisateurs de Baycol contre le fabricant. La société Bayer a exprimé son désaccord avec les conclusions des auteurs. On trouve gratuitement l'abstract de cette étude au <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/292/21/2622>.

¹¹² *Ibid.*

¹¹³ Fontanarosa, Phil; Rennie, Drummond; DeAngelis, Catherine. *Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust*. JAMA. 2004; 292: 2647-2650.

¹¹⁴ *Conspiracy of Silence: How the FDA Allows Drug Companies to Abuse the Accelerated Approval Process – Staff Summary of Responses by the Food and Drug Administration and the Securities and Exchange Commission to Correspondence from Rep. Edward J. Markey (D-MA)*. Premier juin 2005. 25 p. Pp. 10-16. Au delà du caractère polémique et possiblement partisan du document, les données qu'il cite ont été fournies par la FDA elle-même. Disponible au http://markey.house.gov/docs/health/iss_health_rep050601.pdf.

surtout (au moins pour nos fins), elle informe l'ensemble de la communauté scientifique de l'état des connaissances.

Les difficultés liées à la publication d'études paraissent toutefois plus profondes encore que ce qu'on vient d'évoquer. Diverses recherches démontrent en effet que les revues savantes tendent à publier de quatre à sept fois plus fréquemment des résultats «positifs» que «négatifs»: on parle dès lors de *publication bias* pour désigner ce phénomène qui fait en sorte que les résultats potentiellement défavorables, n'ayant apparemment pas la cote, sont rarement publiés, ce qui fausse l'image qu'on peut se faire de l'état des connaissances¹¹⁵. En particulier, les recherches faisant état d'effets défavorables à la suite de l'administration de médicaments auraient moins tendance à être publiées que celles qui indiquent qu'ils contribuent effectivement à rétablir la santé de l'utilisateur:

There is now a considerable body of evidence in support of the hypothesis that when the results of a clinical trial are unfavourable to the new drug being tested, the researchers often decide not to publish (in order not to alienate the good will of their sponsors), or the company may decide that the researchers will not be allowed to publish (as happened in the Olivieri/Apotex case), or journal editors may decide they are uninterested in publishing studies which have produced negative results.¹¹⁶

Il importe de souligner que dans la quasi-totalité des cas, les chercheurs en cause agissent en toute bonne foi; ils se trouvent cependant plongés dans un faisceau de relations où la tendance sociale naturelle à la réciprocité risque d'infléchir leurs comportements.

¹¹⁵ Par exemple, Callahan, M.; Wears, R.; Weber, E.; Barton, C.; Young, G. *Positive outcome bias and other limitations in the outcome research of research abstracts submitted to a scientific meeting.* JAMA 1998; 280: 254-257.

¹¹⁶ Schafer, *op. cit.*, 18.

D'autres auteurs ont aussi signalé à l'occasion des carences méthodologiques pratiquement systémiques dans certains types d'études, qui en restreignent là encore la pertinence¹¹⁷.

iv) l'incitation à la réticence

S'ajoutent des situations où des sociétés pharmaceutiques qui subventionnent des recherches ou qui contribuent financièrement à des institutions s'efforcent d'interdire la publication de résultats défavorables à leurs produits. Deux cas survenus à Toronto, et qui ont fait l'objet de vives controverses, sont à cet égard abondamment documentés¹¹⁸, mais ils illustrent une situation qui n'est assurément pas propre au Canada.

Dans l'affaire Olivieri, la chercheuse a commencé à soupçonner dans le cadre d'un essai clinique que le produit de la firme Apotex qu'elle administrait à ses patients pouvait avoir à long terme un effet délétère sur leur santé. Après consultation avec des collègues, elle a conclu qu'elle avait le devoir éthique de les en prévenir. L'entreprise a cherché à l'en empêcher et à lui interdire de publier ses résultats, en allant jusqu'à attaquer publiquement sa réputation. Au terme d'enquêtes et de contre-enquêtes qui ont duré quelques années, l'*Ontario College of Physicians and Surgeons* a finalement renversé les premières conclusions, qui blâmaient le Dr Olivieri, et a jugé son comportement irréprochable. Elle n'en pas moins, dans l'intérim, perdu notamment son emploi¹¹⁹.

Quant à David Healy, un universitaire britannique de renom, il avait été engagé pour diriger un centre de recherche à Toronto. Avant qu'il ait commencé à exercer ses fonctions mais après qu'il ait évoqué la possibilité que le Prozac, fabriqué par la société Eli Lilly, puisse dans certains types de cas accroître les tendances suicidaires de patients, il a été informé que ses services n'étaient plus requis. Quelque temps auparavant,

¹¹⁷ Par exemple Hartman, Michael; Knoth, Holger; Schulz, Diane; Knoth, Sven; Meier-Hellmann, Andreas. *Industry-Sponsored Economic Studies in Critical and Intensive Care Versus Studies Sponsored by Nonprofit Organizations*. *Journal of Intensive Care Medicine* 2003; 18 (5): 265-268.

¹¹⁸ On en trouve une synthèse dans Schafer, *op. cit.*

¹¹⁹ Ce sommaire est inspiré de Schafer, *ibid.*

Eli Lilly avait effectué un don d'un million et demi de dollars (1,5 M \$) au dit centre de recherche¹²⁰.

Supposons que la recherche soutenue financièrement, directement ou non, par les sociétés pharmaceutiques pourrait être moins que parfaitement fiable et qu'une part de plus en plus grande la recherche clinique est financièrement soutenue par l'industrie. On se trouve dans une situation où l'évolution des pratiques de la communauté scientifique au cours du dernier quart de siècle oblige à réviser les postulats selon lesquels on pourrait se fier à la recherche publiée dans les revues savantes pour établir l'état des connaissances de la science. Il faut par conséquent repenser l'architecture des processus d'agrément et de pharmacovigilance, parce qu'elle repose en grande partie sur ces postulats¹²¹.

Si une proportion significative de la recherche scientifique en matière pharmaceutique ne comporte pas les garanties d'indépendance que postule leur utilisation dans les processus d'agrément et de suivi des médicaments, l'effet pourrait en être extrêmement sérieux. Il tient non seulement à l'efficacité, en ce qu'on traite des données d'une qualité incertaine, mais à l'efficacité: l'inexactitude des connaissances utilisées compromet la protection de la santé du public et, à terme, la crédibilité du mécanisme d'agrément.

Rappelons à nouveau, s'il en est besoin, que ces critiques fondamentales de l'indépendance de la recherche pharmacologique moderne ne sont pas marginales. Elles sont abondamment documentées et elles font l'objet de publication et de critique par les pairs dans des revues savantes de grand renom. Elles ne peuvent donc être écartées du revers de la main.

c) les critiques d'une certaine inefficience

En contrepoint, l'efficacité des procédés d'agrément états-unien est par ailleurs vivement critiquée non seulement par les fabricants, mais aussi par des associations regroupant des patients ou leurs proches et qui souhaitent que des médicaments soient mis le plus rapidement possible à la disposition des malades, afin

¹²⁰ *Ibid.*

¹²¹ Schafer, *op. cit.*, p. 14, esquisse cette analyse.

d'atténuer leurs souffrances¹²². Objectivement alliées à cet égard aux fabricants, certaines de ces associations sont parfois soupçonnées d'en être simplement les porte-voix, surtout quand elles en reçoivent un soutien financier; la situation est sans doute souvent plus complexe, mais elle oblige néanmoins la FDA à se justifier en soulignant qu'au-delà de l'intérêt immédiat d'un nombre congru de patients, l'agrément d'un médicament comporte un impact à long terme sur l'ensemble d'une population.

Cela dit, toutes les demandes d'agrément ne sont pas traitées également, pour l'excellente raison qu'elles ne sont pas toutes équivalentes. Dans certains cas, un fabricant requerra l'approbation d'un médicament à une fin donnée alors qu'il en existe déjà une demi-douzaine dans le marché, dont l'efficacité est reconnue: il n'y a alors pas urgence. Dans d'autres cas au contraire, il s'agit d'examiner un médicament véritablement novateur, sans équivalent et qui pourrait sauver des dizaines de milliers de vies tous les ans.

Il semble toutefois que ces facteurs ne soient pas les seuls à être pris en compte par une agence comme la FDA dans l'établissement de ses priorités de traitement. Des éléments comme la notoriété médiatique d'une pathologie ou les ressources des associations de patients souffrant d'une maladie donnée semblent aussi avoir un impact sur la durée du processus d'agrément d'un médicament¹²³.

d) quelques éléments de conclusion

Nul n'ignore qu'une part appréciable des problèmes associés à l'utilisation de médicaments a trait non à leurs propriétés intrinsèques, mais à des facteurs comme des erreurs de prescription, des erreurs de posologie de la part des patients et des interactions médicamenteuses imprévisibles¹²⁴. Il ne faut donc pas accabler les processus d'agrément de tous les maux. Toutefois et dans un contexte où une population vieillissante, et donc de plus en plus vulnérable, risque de compter de plus en plus sur la pharmacopée pour maintenir son état de santé, ces difficultés deviendront de plus en plus fréquentes et il faut en tenir compte dans la conception des processus d'agrément et de suivi.

¹²² Leaf, *op. cit.*

¹²³ Carpenter, Daniel P. *Groups, the Media, and Agency Waiting Costs: The Political Economy of FDA Drug Approval*. Communication à la *Midwest Political Science Association*, dont on trouve le texte au <http://people.hmdc.harvard.edu/~dcarpent/costwait92-sub-graphs.pdf>.

¹²⁴ Barclay, *op. cit.*

Le PDUFA visait à accroître l'efficacité du processus d'agrément des médicaments aux États-Unis. Il semble n'y avoir réussi que partiellement: même si la FDA dispose de ressources financières plus considérables qu'auparavant, et a donc pu notamment se doter de personnel supplémentaire, la charge de travail semble s'être alourdie plus rapidement encore. Cela entraîne un taux de roulement du personnel anormalement élevé, et donc l'érosion graduelle de l'expertise, ce qui contribue à réduire l'efficacité. Les impératifs de performance inciteraient d'autre part l'organisme à rejeter prématurément des demandes d'agrément parce qu'elles ne peuvent être accueillies dans les délais, ce qui constitue un moyen bien artificiel de paraître efficace.

D'autre part, cette course à l'efficacité compromettrait possiblement l'efficacité du processus d'agrément parce qu'on approuverait hâtivement certaines demandes qui devraient être examinées plus longuement. Par ailleurs et parce que la qualité des processus d'agrément et de suivi dépend en large part de la fiabilité des recherches scientifiques, le risque d'une dépendance croissante des chercheurs sur l'industrie et la multiplication de conflits d'intérêts pose potentiellement un risque considérable à la protection de la santé publique.

Au plan de l'imputabilité toutefois, et compte tenu du portrait qu'on traçait à la section II-B 2) a), on trouve peu à redire à l'égard des pratiques états-uniennes. L'ensemble des intéressés peut contribuer dans une certaine mesure aux travaux entourant l'agrément des médicaments, la FDA paraît faire des efforts appréciables en matière de transparence auprès du public en général et on ne saurait douter que les élus suivent de près ses activités¹²⁵.

Bref, le régime états-unien n'a rien de paradisiaque. S'il peut paraître constituer un idéal admirable quand on se borne à examiner les délais d'examen des demandes d'agrément, une évaluation de la situation d'ensemble requiert qu'on tempère nettement son enthousiasme: la célérité ne constitue qu'un des éléments de l'efficacité et elle peut compromettre l'efficacité. Les commentaires formulés par le Dr David Graham, *associate director for science and medicine* de l'*Office of Drug Safety* du *Center for Drug Evaluation and Research* de la FDA, sont aussi éloquentes que troublants:

¹²⁵ Sans doute la souhaiteraient-elle plus transparente et plus sensible à leurs préoccupations, mais il n'en reste pas moins qu'un véritable débat semble être engagé entre les membres du Congrès et la FDA.

I would argue that the FDA, as currently configured, is incapable of protecting America against another Vioxx. We are virtually defenseless. [...] Simply put, FDA and the Center for Drug Evaluation and Research are broken.¹²⁶

Le Dr Graham a été associé, au fil des ans, au retrait de nombreux médicaments dangereux aux Etats-Unis. Son témoignage devant le comité des Finances du Sénat des États-Unis indique manifestement que l'avis précité n'est pas partagé par ses supérieurs, mais les faits communiqués durant cette séance du comité, qui se penchait sur l'affaire Vioxx, ne peuvent que laisser un rien perplexe à l'égard de l'efficacité de l'action de la FDA dans ce dossier.

Certains commentateurs recommandent la mise en place de réformes structurelles, afin notamment de découpler complètement les autorités chargées d'agréer les médicaments d'une part, et celles chargées d'évaluer postérieurement s'ils doivent être retirés, afin de ne pas mettre un décideur dans la situation où il doit reconnaître qu'il a commis une erreur¹²⁷.

Dans l'état actuel des choses, et compte tenu des critiques entourant le fonctionnement des processus états-uniens, il paraîtrait imprudent de choisir par exemple de s'en remettre tout bonnement à Washington pour assurer la sécurité des médicaments offerts au Canada.

2- le régime canadien d'agrément des médicaments

a) l'efficience et le temps

La réputation de lenteur du processus canadien d'agrément des médicaments paraît aussi bien ancrée que celle relative à la splendeur des Rocheuses... Il faut souhaiter qu'elle soit moins immuable, mais elle a pratiquement pris des allures mythiques au cours des dernières années.

Les publications savantes se suivent en effet, qui soulignent lourdement la lenteur du processus d'agrément canadien. En 1998, par exemple, une étude comparative

¹²⁶ Témoignage du Dr David Graham devant le Comité des Finances du Sénat, *op. cit.*, p. 16.

¹²⁷ Fontanarosa *et al.*, *op. cit.*

concluait qu'on fait moins vite au Canada qu'aux États-Unis, au Royaume-Uni ou en Suède, mais que nos résultats se comparaient à ceux de l'Australie¹²⁸. Cette recherche comporte aussi cet élément intéressant que, des deux cent dix-neuf (219) médicaments dont on a évalué les temps d'agrément, seuls dix pour cent (10,5 %) avaient été soumis pour agrément dans les cinq (5) pays visés. Quatre-vingt-quatorze (94) médicaments, soit quarante-trois-pour cent (42,9 %) du total, avaient entre autres été soumis aux autorités canadiennes.

Le même expert revenait à la charge en 2000 dans une lettre publiée dans le *Canadian Medical Association Journal*¹²⁹. À son avis, les délais constatés au Canada ne sont pas imputables qu'à des ressources insuffisantes, compte tenu notamment que le Royaume-Uni et la Suède obtiennent de meilleurs résultats avec des effectifs similaires à ceux de Santé Canada. Pour l'auteur :

The Therapeutic Products Program's own performance standard and its actual performance on some drug submissions indicate that a full scientific evaluation can be completed in 6 months. The median time consumed by the safety and efficacy evaluation in a recent study of Therapeutic Products Program internal processes was 188 days (range 74-376 days). Approval times are much longer for 2 reasons: considerable downtime occurs between the receipt of the application and the start of the scientific review, and the separate assessment of manufacturing and stability data is often not coordinated with the safety and efficacy evaluation.¹³⁰

En somme, les délais découleraient d'une part d'un phénomène de file d'attente, et d'autre part, du traitement séquentiel, plutôt que parallèle, de certains éléments du processus d'agrément.

Nouvelle salve en 2002. Des associations de patients soulignent par exemple que Santé Canada aurait mis en moyenne sept cent quarante-trois (743) jours à approuver un médicament en 2000, soit deux fois plus que l'objectif de trois cent cinquante-cinq (355) jours; on aurait mis près de mille (985) jours à approuver

¹²⁸ Rawson, Nigel. *Time required for approval of new drugs in Canada, Australia, Sweden, the United Kingdom and the United States in 1996-1998*. CMAJ 2000; 162 (4): 501-4

¹²⁹ Rawson, Nigel. *Drug approval times*. CMAJ 2000; 162 (13) 1804.

¹³⁰ *Ibid.*, note infrapaginale omise.

l'infliximab, un produit traitant l'arthrite, au Canada, contre deux cent quatre-vingt-sept (287) aux États-Unis¹³¹. On évaluait alors qu'il faudrait ajouter environ vingt-huit millions de dollars (28 M\$) par an au budget de la Direction des produits thérapeutiques pour qu'elle puisse être en mesure de se conformer à ses cibles en matière de délai de traitement.

Un point de vue quelque peu différent était exprimé en 2003¹³². Pour les auteurs :

When serious drug safety problems were identified in a timely manner after US approval, the products were not subsequently approved in Canada. Canada avoided potential dangers because its longer approval times provided an opportunity to observe actual market experience in other countries. However the trade-off is that new drugs, including those for conditions for which therapy has limited efficacy, take significantly longer to be approved in Canada and, hence, to be available to Canadians.

Des vies sauvées, mais des vies perdues... Non seulement peut-on difficilement quantifier les unes et les autres, mais la dimension éthique du dilemme ressort à l'évidence.

En 2004, un autre analyste manifestait plus d'optimisme: le discours du budget 2003 ayant accordé cent quatre-vingt-dix millions de dollars (190 M \$) en cinq ans pour permettre à Santé Canada de réduire les délais d'agrément, on pouvait espérer atténuer au moins certains problèmes¹³³. L'auteur note toutefois qu'à peine deux millions et demie de dollars (2,5 M \$) dans cette manne devaient être consacrés aux activités de pharmacovigilance: mettrait-on indûment l'accent sur l'accélération des agréments, dont bénéficierait au premier chef l'industrie de la fabrication de médicaments génériques?¹³⁴ La conclusion de sa brève analyse mérite d'être reprise:

Setting and measuring timelines for drug approvals is relatively straightforward, but how do we set

¹³¹ Kondro, Wayne. *Speed up drug-approval process, feds told*. CMAJ 2000; 166 (5): 644.

¹³² Rawson, Nigel; Kaitin, Kenneth. *Canadian and US Drug Approval Times and Safety Considerations*. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 1403-1408. On n'a consulté que l'*abstract* de cet article.

¹³³ Lexchin, Joel. *New directions in drug approval*. CMAJ 2004; 171 (3): 229.

¹³⁴ *Ibid.*

standards for how long it should take to act on adverse drug reaction reports? To satisfy all of its various stakeholders, Health Canada will have to balance timeliness and safety. How it goes about this delicate task will be interesting to watch.¹³⁵

Cela dit, il faut relativiser quelque peu la gravité des conséquences des délais d'agrément. Parmi les trois cent quatorze (314) demandes d'approbation présentées à Santé Canada de janvier 1999 à juin 2003, «plus de la moitié concernaient des changements apportés à des médicaments déjà approuvés», notamment en ce qui a trait à des éléments comme la posologie ou l'étiquetage, et seulement cent trente-neuf (139) demandes, soit quarante-quatre pour cent (44,3%) visaient de nouvelles substances actives¹³⁶. C'est dire que ces médicaments étaient déjà dans le marché et qu'il ne s'agissait le plus souvent que de modifier quelque peu les termes de l'accord de conformité. Dans plus de la moitié des cas où on déplore des délais, très peu de patients étaient donc susceptibles de subir un préjudice grave parce qu'on les privait d'un médicament vital et seules des parts de marché relativement restreintes échappaient aux fabricants.

La valeur moyenne des délais encourus est également poussée à la hausse par les temps d'approbation des médicaments génériques et des médicaments non prioritaires, alors que les médicaments dits «prioritaires», et qui comportent donc un intérêt particulier parce qu'il n'en existe généralement pas d'équivalent sur le marché et qu'ils visent des maladies graves, sont approuvés plus rapidement. Plus précisément, les délais moyens d'approbation et les objectifs en 2002 étaient les suivants:

Tableau 1
Délais moyens d'agrément et objectifs (en jours)
de Santé Canada, selon la catégorie de médicaments (2002)¹³⁷

| Catégorie | délai d'agrément | objectif |
|-----------------|------------------|----------|
| prioritaire | 332 | 235 |
| non prioritaire | 547 | 355 |
| générique | 368 | 235 |

¹³⁵ *ibid.*

¹³⁶ Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente, *op. cit.*, p. 90, citant des données provenant de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada.

¹³⁷ *Ibid.*, p. 91.

Les médicaments prioritaires font donc l'objet d'une décision dans un délai moyen de onze (11) mois, soit environ trois (3) mois de plus que l'objectif. Cette situation est certes malheureuse, mais elle n'est pas catastrophique. Les médicaments génériques, pour lesquels il existe le plus souvent déjà un équivalent fonctionnel sur le marché, sont agréés dans un délai moyen de douze (12) mois. C'est dire que, pendant les quatre (4) mois pendant lesquels on a dépassé l'objectif, les produits dans le marché ont peut-être été plus coûteux qu'ils auraient pu l'être si le médicament générique avait été mis en concurrence, mais il s'agit là d'un impact purement financier, et non sanitaire. Quant aux médicaments non prioritaires, il a fallu plus de dix-huit (18) mois pour les agréer, soit environ six (6) mois de plus que l'objectif fixé: on conviendra sans peine que c'est longuet. Santé Canada affirmait toutefois en 2004 qu'elle entendait réduire ces délais «d'ici la fin de l'exercice 2005-2006»¹³⁸.

On sait qu'une portion importante des médicaments agréés ne comportent pas d'avantage particulier sur leurs concurrents. D'autres jouent un rôle sociosanitaire assez relatif. A-t-on vraiment besoin, dans le marché canadien, de Viagra, de Cialis et de Levitra? Et donc, les délais d'agrément de ces produits, ou du moins des deux derniers à avoir été mis en marché, constituent-ils un problème important pour la société canadienne? Ne convient-il pas davantage d'être certain qu'ils ne comportent pas d'effet secondaire grave?

Nous convenons sans peine que l'allongement des délais d'agrément ne peut assurer que des médicaments sont sans danger. Cela signifie cependant que d'autres facteurs jouent un rôle plus important à cet égard, et notamment la fiabilité des résultats des recherches scientifiques publiées ainsi que la pharmacovigilance. C'est peut-être davantage à ces questions qu'on devrait s'arrêter dans le cadre d'une réflexion sur la réforme du cadre réglementaire canadien de l'agrément des médicaments.

b) des indicateurs de performance

Il ne paraît toutefois pas qu'on soit près d'aller dans cette direction. Au contraire, une loi dont on a peu parlé risque plutôt d'entraîner Santé Canada vers la pente sur laquelle a dû s'engager la FDA.

¹³⁸ *Ibid.*

Il faut en effet évoquer ici une intervention parlementaire quelque peu inusitée. La *Loi concernant les frais d'utilisation* a été adoptée par le Parlement et sanctionnée le trente-et-un mars 2004¹³⁹. Elle impose un cadre, aux détails duquel on revient à l'instant, à tout «organisme de réglementation» ayant le pouvoir «d'établir des frais d'utilisation», ce qui inclut les ministères, les conseils, les agences et les offices fédéraux. Or cette loi comporte cette caractéristique qu'elle résulte de l'initiative d'un député, et non du gouvernement¹⁴⁰.

En vertu de l'article 4 de cette loi, un organisme de réglementation doit, avant d'établir ou d'augmenter des frais d'utilisation¹⁴¹, procéder à une consultation, mener une étude d'impact, établir un comité consultatif indépendant pour le traitement des plaintes déposées par les clients au sujet des frais et, surtout, selon l'alinéa f),

- f) établir pour l'évaluation du rendement de l'organisme de réglementation des normes comparables à celles établies par d'autres pays avec lesquels une comparaison est pertinente.

Il en résulte que Santé Canada, avant de hausser les frais relatifs à l'agrément des médicaments, doit à tout le moins établir des normes d'évaluation du rendement comparables à celles, par exemple, de la FDA ou de l'Agence européenne des médicaments. Comme c'est le cas à l'égard du PDUFA aux États-Unis, l'organisme de réglementation doit se conformer à ces normes, en raison de l'article 5.1 de la loi:

5.1 Si, pour un exercice donné, le rendement d'un organisme de réglementation à l'égard de frais d'utilisation est inférieur aux normes de rendement qu'il a établies pour cet exercice dans une proportion dépassant dix pour cent, ces frais d'utilisation sont réduits d'un pourcentage – d'au plus cinquante pour cent – équivalent à l'insuffisance du rendement. [...].

La contrainte n'est donc pas négligeable¹⁴². Compte tenu que les délais d'approbation présentés *supra* au tableau 1 à l'égard des médicaments prioritaires, par

¹³⁹ L.R.C., c. U-3.7.

¹⁴⁰ Il s'agissait donc de ce qu'on appelle vernaculaire un «projet de loi privé».

¹⁴¹ On entend par cette expression les «frais ou droits exigés pour un produit, la fourniture de procédés réglementaires, la mise à disposition d'une installation, la prestation d'un service fourni exclusivement par l'organisme de réglementation ou la délivrance d'une autorisation, d'un permis ou d'une licence».

¹⁴² Rappelons que l'organisme a peu de marge de manoeuvre pour fixer des normes arbitrairement afin d'éviter l'effet de cette disposition: les normes doivent être «comparables» à celles appliquées dans d'autres juridictions.

exemple, sont supérieurs de quarante-et-un pour cent (41,3 %) aux objectifs, on imagine l'impact que cela pourrait avoir sur les revenus que peut tirer Santé Canada des frais d'utilisation perçus des sociétés pharmaceutiques. Signalons à nouveau que cette mesure comporte cet effet pervers que les délais d'approbation moyens peuvent être particulièrement longs non par la faute de l'organisme de réglementation, mais parce que les demandes qu'il reçoit seraient incomplètes, par exemple; il n'en sera pas moins exposé à des pénalités¹⁴³.

La *Loi concernant les frais d'utilisation* comporte une clause quasi-crépusculaire: le président du Conseil du Trésor doit, «au cours de la troisième année suivant la date de la sanction de la présente loi», en évaluer l'application et déposer un rapport d'examen auprès de la chambre des Communes et du Sénat. On ignore pour l'instant quel sort elle connaîtra dans l'avenir.

c) quelques éléments d'évaluation

Le débat entourant l'encadrement de l'agrément des médicaments d'ordonnance au Canada paraît tout entier dominé par la seule question des délais. Ils sont longs, soit, et l'efficacité du régime en souffre vraisemblablement.

Mais le régime est-il efficace? Sauve-t-il plus, ou moins, de vies qu'ailleurs ? L'étude précitée de Rawson et Kaitin, par exemple, pose la question sans y répondre véritablement. À la vérité, on ne le sait guère. On peut du moins appréhender que la fiabilité des données dont dépend l'efficacité du système soit érodée par les mêmes phénomènes que ceux qu'on observe aux États-Unis.

Au plan de l'imputabilité par ailleurs, et pour revenir au portrait qu'on traçait sommairement à la sous-section II-B 2) b, les efforts appréciables qui sont consentis en matière de participation du public ne vont toutefois pas jusqu'à la contribution directe au processus d'examen de médicaments précis. On semble en rester plutôt dans le registre des généralités et dans celui de l'information, davantage que dans celui de la contribution à la prise de décision au niveau de l'exploitation. Il y a donc là matière à réflexion, sinon à progrès.

¹⁴³ À moins de rejeter d'emblée toute demande qui comporterait une lacune quelconque, mais alors il répondrait à un impératif administratif sans rendre son action beaucoup plus efficace.

3- LA PERCEPTION DES CANADIENS

3.1 UN SONDAGE

Tout cela comporte certes beaucoup d'intérêt mais, au fait, qu'en pensent les Canadiens? À première vue, ils paraissent prudents, sinon méfiants, et ils souhaitent le maintien d'un rôle important pour les autorités canadiennes dans le processus d'approbation des médicaments d'ordonnance distribués au Canada.

Ces constats découlent des réponses données à huit (8) questions posées dans le cadre d'un sondage omnibus pancanadien réalisé par la firme Environics Research Group. Les questions ont été administrées du 9 au 31 mars 2006 et l'échantillon comporte deux mille trente-cinq (2 035) répondants, ce qui assure une marge d'erreur inférieure à trois pour cent (3 %), dix-neuf (19) fois sur vingt (20), à l'égard des résultats reflétant l'ensemble de l'échantillon; la marge d'erreur augmente évidemment lorsqu'on examine les résultats reliés à un sous-échantillon¹⁴⁴.

On a d'abord demandé aux Canadiens s'ils font présentement confiance au processus canadien d'approbation des médicaments d'ordonnance. Près d'un Canadien sur quatre (24 %) lui fait «très» confiance, tandis que près d'un Canadien sur deux (48 %) lui fait «assez» confiance. Les Québécois paraissent les plus sceptiques, seuls soixante-huit (68 %) faisant «très» ou «assez» confiance au régime actuel. Les consommateurs ontariens se situent à l'autre extrémité du spectre, soixante-seize pour cent (76 %) d'entre eux donnant une bonne note à ce système. On n'observe pas d'autre variation véritablement significative à l'égard de cette question, aucune tendance nette ne se dégageant des résultats différenciés selon l'âge, le revenu ou le niveau de scolarité, par exemple. On notera d'autre part que six pour cent (6 %) des Canadiens disent n'avoir «aucune» confiance dans le mécanisme actuel, ce qui paraît assez élevé, et que cinq pour cent (5 %) n'ont pas exprimé d'avis précis.

3.2 LES MODALITÉS D'UNE COOPÉRATION

On a ensuite voulu savoir ce que les Canadiens pensaient de l'hypothèse qu'on accroisse la coopération entre le Canada et les États-Unis en matière d'approbation

¹⁴⁴ On trouvera les résultats complets du sondage à l'appendice 1.

des médicaments, sans préciser la forme que prendrait une telle coopération. Il s'agissait dès lors de tester une perception plutôt intuitive. Un peu plus des deux tiers (69 %) des Canadiens se disent «tout à fait» ou «plutôt» d'accord, une proportion qui atteint soixante-treize pour cent (73 %) dans les Prairies, mais seulement soixante-cinq pour cent (65 %) au Québec. Le taux d'approbation tend par ailleurs à augmenter en proportion inverse de la taille des localités où habitent les répondants, et en proportion directe avec le revenu, sans que les écarts soient très spectaculaires. Onze pour cent (11 %) des Canadiens s'opposent fermement à une telle orientation, et seulement quatre pour cent (4 %) ne paraissent pas pouvoir ou vouloir exprimer leur avis à cet égard.

Il fallait ensuite raffiner cette perception; on a donc sondé les répondants à l'égard de leur perception quant à des propositions plus précises quant à la forme d'une éventuelle coopération. On constate dès lors des nuances intéressantes.

Les Canadiens se montrent clairement favorables à la simplification d'échanges d'information entre les autorités canadiennes et états-uniennes: près des deux tiers (65 %) se disent «tout à fait» à l'aise avec un tel scénario et vingt-huit pour cent (28 %) se disent «plutôt» à l'aise, pour un total de quatre-vingt-treize pour cent (93 %). C'est au Québec qu'on se sent le moins à l'aise avec une telle hypothèse, mais elle récolte néanmoins quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) d'appui. Le soutien à l'échange accru d'informations tend par ailleurs à augmenter légèrement avec le revenu des ménages et avec le niveau de scolarité, sans que les écarts paraissent toutefois très considérables. Statistiquement, le Canadien le plus enthousiaste à l'égard de ce scénario serait apparemment un Torontois salarié détenant une formation universitaire et gagnant plus de quatre-vingt mille dollars (80 000 \$) par année, tandis que le plus sceptique serait un Montréalais sans emploi et n'ayant pas terminé ses études secondaires. À peine trois pour cent (3 %) des Canadiens se disent «très» mal à l'aise avec des échanges accrus de données et à peine un pour cent (1 %) ne paraissent pas en mesure de donner une opinion. On se trouve donc ici devant une avenue qui suscite une large adhésion et assez peu de controverse.

Le Canada et les États-Unis pourraient-ils partager certaines tâches en matière d'approbation des médicaments? L'enthousiasme descend ici d'un cran, puisque soixante-dix-huit pour cent (78 %) des Canadiens se disent «très» ou «plutôt» à l'aise avec une telle hypothèse, et le taux de répondants «très» à l'aise n'excède trente-cinq pour

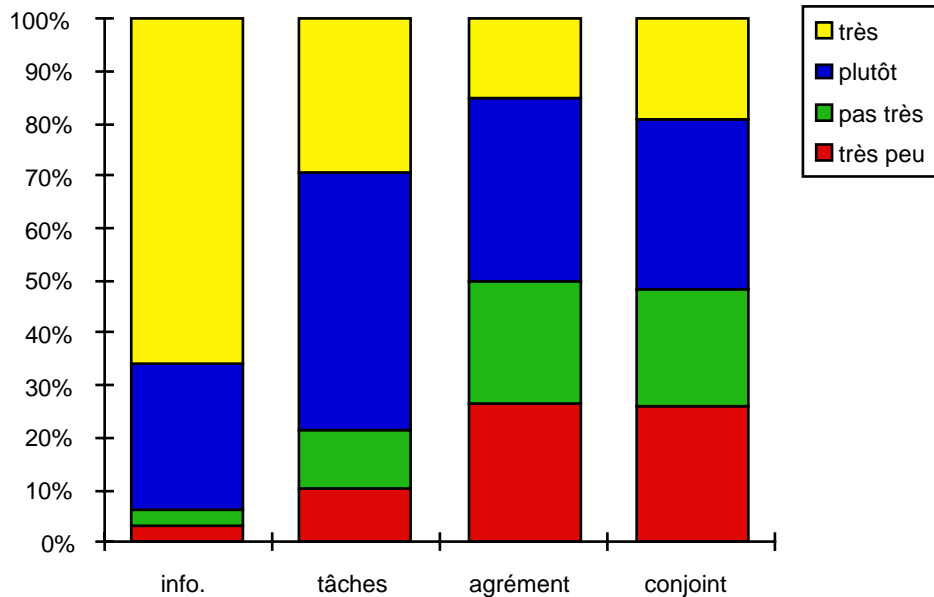
cent (35 %) dans aucune sous-catégorie de répondants. Là encore, les Québécois paraissent assez sceptiques, quoique les Manitobains le soient plus encore, avec seulement vingt-trois pour cent (23 %) de ces derniers qui se disent ici «très» à l'aise. Les ménages à haut revenu et les répondants masculins se démarquent quelque peu, en se disant plus fréquemment «très» à l'aise. Notons enfin que dix pour cent (10 %) des répondants se disent «très» mal à l'aise avec un partage de tâches et seulement un pour cent (1 %) des gens sondés n'ont pas émis d'avis. La polarisation commence à s'affirmer.

On a poussé plus loin: que pensent les Canadiens d'une hypothèse selon laquelle, en vertu d'un accord de réciprocité, les autorités de chaque pays agréent automatiquement les médicaments acceptés dans l'autre pays? Tout juste moins de la moitié des Canadiens (49 %) se sentent à l'aise avec cette hypothèse, tandis que le quart (26 %) exprime un malaise important. Curieusement, c'est au Québec que l'appui à la réciprocité paraît le plus élevé, encore qu'il n'atteigne que cinquante-trois pour cent (53 %); l'appui semble diminuer avec la hausse du niveau de scolarité des répondants, mais il paraît augmenter avec leur âge.

Songerait-on à aller plus loin encore et à mettre en place un processus conjoint d'approbation des médicaments? Un peu plus de la moitié (51 %) des Canadiens veulent bien l'envisager, tandis que le quart (26 %) d'entre eux marque ici encore de nettes réserves. À nouveau, les Québécois paraissent les mieux disposés à examiner un tel régime, pratiquement les deux tiers (63 %) d'entre eux se disant «plutôt» ou «très» à l'aise avec la proposition. Les Ontariens et les universitaires y sont les plus réticents. Ici encore, à peine un pour cent (1 %) des répondants tergiversent: les avis paraissent donc assez tranchés.

Reprenons plus schématiquement ces résultats. On trouve, de gauche à droite, les résultats à l'égard de l'échantillon pancanadien selon qu'on envisage de partager des renseignements entre les autorités réglementaires, de partager les tâches entre elles, d'admettre l'agrément automatique dans chaque pays des médicaments approuvés dans l'autre ou de mettre en place un régime conjoint d'acceptation. Les résultats sont répartis selon que les répondants sont «très», «plutôt», «pas très» ou «très peu» d'accord; on a retiré ici les répondants ayant exprimé une réticence pour simplifier, leur faible nombre n'ayant que très peu d'incidence sur les résultats obtenus.

Tableau 2
Niveau d'accord des Canadiens à l'égard
de diverses modalités de collaboration
entre le Canada et les États-Unis en matière
d'agrément des médicaments



Les Canadiens ne voient donc aucun inconvénient sérieux à des échanges de renseignements. Un éventuel partage de tâches peut aussi leur aller. L'hypothèse d'un régime conjoint les laisse nettement plus tièdes, tandis que la mise en place d'un régime d'agrément automatique reçoit le moins leur faveur. En somme, les Canadiens paraissent souhaiter pour la plupart que leur gouvernement continue à participer activement au processus décisionnel relatif à l'approbation des médicaments, et non qu'il puisse envisager de le déléguer à d'autres par un processus d'agrément automatique.

On a ensuite repris la problématique dans des termes légèrement différents, en demandant aux répondants ce qu'ils pensaient de l'hypothèse de la mise en place d'un régime conjoint d'approbation des médicaments pour le Canada et les États-Unis, puis en les invitant dans un deuxième temps à justifier leur avis.

Première observation, les résultats obtenus marquent une certaine cohérence avec ceux examinés dans les questions précédentes: quarante-neuf pour cent (49 %) des Canadiens approuvent «fortement» ou «quelque peu» une telle hypothèse, tandis que vingt-neuf pour cent (29 %) s'y opposent «fortement» et qu'à peine deux pour

cent (2 %) ne peuvent ou ne veulent exprimer d'avis. C'est au Québec que le taux d'appui paraît le plus élevé, à cinquante-neuf pour cent (59 %). À l'échelle canadienne, le taux d'appui fléchit légèrement chez les répondants à haut revenu et il diminue quelque peu avec la hausse du niveau de scolarité; il tend par ailleurs à augmenter avec l'âge. Aucune de ces variations ne paraît toutefois très substantielle; par contre, on note que les répondants indiquant leur appui au Parti conservateur du Canada ou au Bloc québécois comptent eux aussi parmi les Canadiens les plus favorables à l'éventuelle mise en place d'un régime conjoint.

Quels avantages tirerait-on d'un régime conjoint? Les avis des Canadiens sont partagés et plusieurs (12 %) ne se disent d'ailleurs pas en mesure d'en identifier, tandis que seize pour cent (16 %) des répondants indiquent explicitement qu'on ne pourrait en tirer «aucun» avantage. Les répondants à faible revenu et peu scolarisés paraissent assez nettement les plus sceptiques et, surtout, les moins capables de trancher.

Au premier chef, les répondants se disent d'avis qu'un régime conjoint permettrait de réduire les coûts: vingt-cinq pour cent (25 %)¹⁴⁵ d'entre eux évoquent en effet cet argument économique. Les Québécois paraissent particulièrement sensibles à cet aspect, tout comme les gens à revenu élevé ou plus scolarisés. Ensuite, les Canadiens inclinent à croire qu'un régime conjoint permettrait d'accélérer le processus et de mettre en marché les médicaments plus rapidement: près d'un répondant sur quatre (23 %)¹⁴⁶ y voit le principal avantage d'une telle initiative, les Québécois étant toutefois plus sceptiques à cet égard et les gens les plus scolarisés étant un peu plus nombreux à y voir l'avantage principal d'une telle formule.

Les réponses se dispersent ensuite entre une quinzaine d'éléments comme l'efficience, la disponibilité d'un nombre accru de médicaments ou les avantages qu'en retirerait l'industrie, sans qu'aucun de ces facteurs ne parvienne à rassembler plus de dix pour cent (10 %) des participants au sondage. On ne perçoit pas non plus de variations significatives en fonction des divers facteurs socio-économiques selon lesquels l'échantillon est subdivisé.

¹⁴⁵ On a additionné ici les réponses classées sous la rubrique «Cuts the cost of prescription drugs» et celles classées sous la rubrique «System will be cheaper».

¹⁴⁶ On a additionné ici les réponses classées sous la rubrique «Faster access to new prescription drugs» et celles classées sous la rubrique «Quicker approval/save time».

La perception des désavantages associés à la mise en place d'un mécanisme conjoint provoque une fragmentation aussi grande. Un répondant sur quatre (25 %) craint que le Canada ne perde le contrôle sur le processus, qu'on assiste à une érosion de la souveraineté nationale ou qu'on ne prenne pas assez en compte les intérêts du Canada, trois préoccupations manifestement convergentes. On s'étonnera peut-être que ce soient les répondants québécois qui se préoccupent le plus de la souveraineté canadienne, trente-neuf pour cent (39 %) évoquant les trois facteurs qu'on vient de mentionner lorsqu'on les invite à cerner le principal désavantage de cette formule. À l'inverse, seuls dix-sept pour cent (17 %) des répondants de l'Atlantique voient là une menace. L'inquiétude à l'égard des questions associées à la perte d'influence et de souveraineté croît par ailleurs avec le niveau de scolarité, passant de quinze pour cent (15 %) chez les répondants n'ayant pas terminé leur cours secondaire à trente-quatre pour cent (34 %) chez les diplômés universitaires.

On s'inquiète d'autre part de la possibilité que des médicaments soient approuvés trop facilement: vingt-sept pour cent (27 %) des répondants opinent en ce sens¹⁴⁷. Cette préoccupation tend notamment à augmenter avec le revenu du ménage et avec le niveau de scolarité; dans ce dernier cas, elle passe de dix pour cent (10 %) pour les répondants les moins scolarisés à trente-trois pour cent (33 %) pour ceux qui détiennent un diplôme universitaire.

D'autres motifs sont également invoqués, comme les différences entre les sociétés, les coûts (dont on craint qu'ils seraient plus élevés), l'inefficacité appréhendée d'un processus qui pourrait s'avérer plus lent ou même la protection des renseignements personnels. Seuls neuf pour cent (9 %) des répondants estiment qu'une telle solution ne comporterait pas de difficulté particulière, mais dix-huit pour cent (18 %) ne peuvent ou ne veulent exprimer un avis, une proportion qui grimpe à vingt-six pour cent (26 %) au Québec.

En somme, les répondants paraissent craindre un nivellement vers le bas, le système d'approbation états-uniens semblant inspirer spontanément moins confiance que le système canadien et les participants craignant que le Canada soit incapable

¹⁴⁷ On a additionné ici les réponses classées sous les rubriques «Potentially dangerous drugs could be approved too easily», «Drug company/FDA lobbying/politics/corruption», «Approval process will be too easy for drugs» et «Not enough testing/weaker standards».

d'imposer ses vues. Pourrait-on apaiser ces appréhensions et que faudrait-il faire? En posant l'hypothèse qu'était effectivement établi un mécanisme conjoint d'approbation des médicaments entre le Canada et les États-Unis, on a prié les répondants d'évaluer dans quelle mesure certains facteurs pourraient s'avérer déterminants en vue de les inciter à faire confiance à cet éventuel nouveau régime.

Au premier chef, il est manifeste que les Canadiens ne veulent pas perdre au change: ils jugent que le maintien du niveau actuel de protection des consommateurs serait important dans une proportion de quatre-vingt-onze pour cent (91 %), relativement stable dans toutes les catégories socio-économiques, et avec un taux de réticence de trois pour cent (3 %). La transparence du régime leur importe également, puisque quatre-vingt-douze pour cent (92 %) des répondants estiment qu'il s'agit d'un facteur «très» ou «plutôt» important.

On compte tout autant sur la garantie que le Canada se verra garantir son rôle dans le processus, un facteur souligné par quatre-vingt-douze pour cent (92 %) des répondants. Manifestant un degré intéressant de compréhension des enjeux, ils s'attendent par ailleurs pour la plupart (91 %) à ce qu'on améliore les processus de vérification continue qui s'appliquent après la mise en marché.

Les Canadiens s'attendent également à ce que les associations de consommateurs jouent un rôle dans le processus, dans une proportion de quatre-vingt-cinq pour cent (85 %). Et quel devrait être ce rôle? D'abord, elles devraient veiller à ce que toutes les informations pertinentes soient mises à la disposition des consommateurs, une responsabilité qui retient l'attention du tiers (34 %) des répondants au sondage. Ensuite, elles devraient s'assurer qu'on prend adéquatement en compte tous les facteurs de risque (25 % des répondants) et que le processus fonctionne avec toute la transparence requise (24 % des répondants). L'efficacité du mécanisme constitue pour neuf pour cent (9 %) des gens sondés une préoccupation que les associations de consommateurs devraient avoir à l'esprit, tandis que quatre pour cent (4 %) estiment que leurs associations devraient se préoccuper de tous ces facteurs.

En somme, on peut retenir de ce sondage que les Canadiens font modérément confiance au régime canadien d'approbation des médicaments. Ils sont d'autant moins enthousiasmés par des hypothèses de collaboration avec les autorités états-

uniennes que le rôle du Canada pourrait se trouver réduit dans les mécanismes mis en place et qu'ils sont disposés à envisager l'établissement d'un régime conjoint d'approbation dans la mesure où ils seront convaincus que le contrôle sur la qualité des médicaments et l'information disponible ne s'en trouveront pas diminués.

4- POSER LE BON DIAGNOSTIC POUR BIEN TRAITER

4.1 L'ÉTAT DES PERCEPTIONS

Dans les milieux spécialisés canadiens, les débats n'en ont apparemment que pour l'efficacité, ou plus précisément pour l'une de ses modalités: il faut faire plus vite.

Dans les milieux spécialisés états-uniens, on souhaite certes faire plus vite, mais on commence aussi à s'inquiéter ici ou là de l'efficacité des processus d'agrément: se pourrait-il que les processus n'assurent plus suffisamment la sécurité du public?

Ce public paraît aux États-Unis plus sceptique à l'égard des autorités que ne le sont pour l'instant les consommateurs canadiens. Ces derniers marquent toutefois des réticences palpables à l'égard d'hypothèses de coopération réglementaire qui pourraient réduire le poids des autorités canadiennes dans les processus d'agrément. Voilà pour la toile de fond. Mais que faut-il faire?

Comme on l'a noté *supra*, la réglementation «intelligente» est d'abord une réglementation efficace. Si le système mis en place n'atteint pas les objectifs pour lesquels il est établi, rien ne va plus. Ce n'est donc pas tout de déceler quelques symptômes superficiels: il faut aller au delà des premières impressions pour poser le bon diagnostic.

Un système d'agrément des médicaments doit en assurer l'innocuité relative et la pertinence. Pour y parvenir, il faut déterminer raisonnablement les caractéristiques du produit avant d'en permettre la commercialisation et il faut ensuite effectuer un suivi rigoureux, afin de déceler en temps utile d'éventuels effets indésirables graves. On a besoin à cette fin d'informations fiables, fournies par la recherche, et d'évaluateurs compétents.

Les débats qui ont cours aux États-Unis laissent craindre que certains phénomènes y réduisent graduellement l'efficacité du processus d'agrément. L'adaptation administrative à certaines contraintes d'efficacité semble en effet produire des effets pervers, notamment en ce qui a trait à la capacité des évaluateurs rattachés à l'organisme d'agrément d'agir avec compétence et indépendance. L'évolution des modes de financement de la recherche et de l'édition paraît d'autre part susceptible de compromettre l'indépendance, la qualité et donc la fiabilité des travaux de recherche partagés dans la communauté scientifique.

Si ces tendances s'avèrent, on fait face à un problème grave, qui requiert un réexamen de l'architecture fondamentale des processus d'agrément. Il faut donc d'abord assurer que les mécanismes d'approbation des médicaments, conçus dans leurs grandes lignes il y a déjà quelques décennies, fonctionnent toujours adéquatement dans les marchés actuels et, au cas contraire, adapter ces mécanismes ou corriger les phénomènes qui viendraient en fausser le comportement¹⁴⁸.

Bref, il paraît imprudent de tenir pour acquis que les processus d'agrément qu'on connaît sont encore aussi efficaces qu'ils pouvaient l'être il y a trente ans. Le monde a changé. En particulier, l'efficacité de la FDA est mise en cause. Il faut en tenir compte en révisant les processus canadiens, et encore davantage en envisageant une coopération accrue avec des mécanismes qui font l'objet de critiques sévères.

Dans cette optique, la préoccupation récurrente au Canada à l'égard d'un aspect particulier de l'efficacité, soit la durée du processus, paraît presque accessoire. On la relativisera d'autant que les questions qu'on vient d'examiner au plan de l'efficacité ont aussi des répercussions considérables au plan de l'efficacité: si les données utilisées aux fins de l'agrément ne sont pas fiables, les efforts consentis, si limités soient-ils, sont inutiles. Les ressources ainsi affectées constituent un gaspillage.

La problématique des délais saute donc aux yeux, mais il n'est pas du tout certain qu'elle soit la plus importante quand on veut réfléchir à une réforme du processus canadien des médicaments d'ordonnance. Il n'est pas davantage assuré que les délais importants qu'on observe au Canada soient entièrement imputables à des lacunes dans

¹⁴⁸ On pense par exemple au financement des chercheurs par les sociétés pharmaceutiques: s'il s'agit bien d'un problème, on pourrait alors songer (au moins théoriquement) à l'interdire, par exemple.

l'appareil gouvernemental: comme on l'a noté *supra*, des variables comme la qualité des demandes soumises par les promoteurs peuvent aussi jouer un rôle appréciable.

Il ne faut pas non plus négliger l'importance de l'imputabilité. Le sondage Environics précité ainsi que des données en provenance des États-Unis démontrent bien que la population est préoccupée par ces questions et qu'elle a une opinion. Des scandales où des millions de dollars sont dilapidés entraînent des exigences en matière de reddition de compte; des scandales où des vies sont gaspillées n'en entraîneront pas moins.

4.2 DES MODALITÉS DE COOPÉRATION RÉGLEMENTAIRE

1- des limites à l'action canadienne

Cela dit, il ne s'agit évidemment pas de se complaire dans des processus qui s'éternisent. La participation du Canada aux travaux de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain et l'intégration des résultats des travaux qui s'y effectuent contribuera vraisemblablement à une plus grande harmonisation des exigences techniques canadiennes avec celles d'autres juridictions, ce qui devrait faciliter le dépôt de demandes d'agrément. L'amélioration de certaines méthodes, afin par exemple d'examiner en parallèle, et non l'un après l'autre, divers aspects de la demande d'un promoteur qui se prêtent à un tel réagencement peut aussi contribuer significativement à réduire les délais d'approbation des médicaments.

Bien sûr, on réduirait en principe ces délais en affectant plus de ressources, et notamment plus d'effectifs, à l'examen des demandes d'approbation. Le potentiel de gains en efficacité paraît cependant limité ici par des contraintes importantes et bien réelles.

Le personnel de la Direction des produits thérapeutiques canadienne équivaut au dixième du personnel du CDER états-unien¹⁴⁹: cela constitue une limite fondamentale à la capacité de Santé Canada de traiter un nombre croissant de dossiers de plus en plus complexes dans des délais décroissants. Compte tenu de la taille du marché canadien, il paraît improbable que l'État veuille consacrer annuellement une somme de l'ordre de deux cents millions de dollars supplémentaires à l'étude de demandes

¹⁴⁹ Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente, *op. cit.*, p. 92.

d'agrément de médicaments¹⁵⁰. Envisagerait-il de le faire qu'il devrait justifier l'affectation de cette part des fonds publics à cette fin plutôt qu'à d'autres, alors que les médicaments proposés au Canada ont souvent déjà été agréés ailleurs.

Quelles avenues peut-on alors envisager? Comme aux États-Unis, on peut imposer des droits plus élevés à l'industrie pour payer la croissance des ressources affectées à l'examen des demandes d'agrément, mais la *Loi concernant les frais d'utilisation* requiert pour l'instant que de telles hausses soient accompagnées d'objectifs de performance et on a vu l'effet qu'ont pu avoir de tels objectifs sur l'efficacité du processus d'agrément aux États-Unis. Bien sûr, on peut se borner à améliorer quelque peu certaines modalités du régime canadien, mais les effets de ces ajustements ne seraient peut-être pas très significatifs.

Si le Canada ne peut pas tout faire et s'il ne paraît pas logique de dédoubler le travail d'autrui, il faut alors songer à collaborer avec d'autres. À moins de se résigner aux longs délais actuels, qui ont dans certains cas des conséquences négatives sur l'intérêt public, il faut donc explorer les formes que pourrait prendre la coopération internationale en matière d'agrément des médicaments.

2- des formes de coopération

Le Canada fait déjà des efforts appréciables au plan de la coopération internationale dans le domaine de l'agrément des médicaments. En participant aux travaux de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, et en intégrant les fruits, le Canada s'inscrit dans un processus de normalisation qui devrait se poursuivre.

On sait par ailleurs que les autorités canadiennes échangent déjà régulièrement des données et des avis avec les autorités réglementaires d'autres juridictions: on partage donc déjà des informations et, là encore, ces efforts devraient

¹⁵⁰ *Ibid.*: selon le Conseil le budget d'agrément des médicaments de la FDA était en 2002 d'environ 220 millions USD, tandis que celui de Santé Canada frôlait les 41 millions USD. L'écart dans le cours des devises et l'inflation font en sorte que la différence entre les deux budgets doit maintenant tourner autour 200 M \$, sinon plus.

être maintenus et accrus¹⁵¹. Il y a d'autre part lieu de croire que ces collaborations se doublent inévitablement du partage de certaines tâches ou, du moins, d'une préoccupation d'éviter des dédoublements inutiles en matière de recherche, par exemple.

On voit donc que le Canada consent des efforts à l'égard des trois (3) premiers types de coopération réglementaire recensés par le Projet de recherche sur les politiques, et qu'on évoquait *supra*. Ce sont bien sûr ceux qui posent les problèmes les moins épineux. Faut-il aller plus loin et songer à la coordination unilatérale, à l'accord de reconnaissance mutuelle ou à l'harmonisation?

D'abord, on ne voit pas pourquoi le Canada opterait pour la coordination unilatérale, i.e. pour l'adoption intégrale de règles étrangères ou l'abdication de responsabilité au bénéfice d'une autorité étrangère. Un modèle où, par exemple, tout médicament agréé par la FDA ou par l'Agence européenne des médicaments serait automatiquement agréé au Canada poserait des difficultés appréciables.

D'une part, ces régimes ne sont assurément pas infaillibles, comme le démontrent les débats entourant la FDA: il n'y a donc pas lieu de s'y fier aveuglément. Ensuite, l'efficacité qu'on leur prêterait aujourd'hui pourrait se trouver réduite dans quelques années à la faveur de modifications législatives ou administratives, par exemple; il faudrait alors renvoyer à un autre régime, ou reconstruire un processus canadien. On voit d'emblée la précarité d'une telle solution.

On n'assure donc pas l'efficacité du régime et l'efficience peut être compromise. Surtout, on compromet gravement l'imputabilité du processus. Si la reconnaissance d'un médicament agréé, par exemple, par la FDA, était unilatérale et automatique, quelle participation les Canadiens pourraient-ils avoir dans le processus? Tout probablement aucune. S'il s'avérait qu'il faut modifier les règles appliquées par la FDA, quelle influence les parlementaires canadiens pourraient-ils avoir, sauf à recommander au Canada de ne plus s'en remettre au régime états-unien. On a noté par ailleurs que la population canadienne n'accueillerait pas une telle orientation avec beaucoup d'enthousiasme. À un gain apparent et à court terme en efficience, on

¹⁵¹ Pour quelques exemples, Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente, *op. cit.*, p. 93. On présume évidemment à cet égard de la conformité aux règles relatives à la protection des renseignements personnels, entre autres éléments à prendre en compte en pareille matière.

sacrifierait donc possiblement l'efficacité et, assurément, l'imputabilité. La coordination unilatérale devrait donc être écartée de l'éventail des avenues envisageables.

La mise en place d'accords de reconnaissance mutuelle pose à la réflexion des difficultés analogues. Elle entraîne en effet ce résultat que, certes, la FDA par exemple devrait obligatoirement agréer un produit approuvé au Canada, mais que le Canada devrait faire de même avec une substance admise aux États-Unis – or on sait que c'est aux États-Unis qu'est lancé le plus grand nombre de nouveaux médicaments, en raison notamment de la taille du marché. La reconnaissance mutuelle ferait donc en sorte que tous les médicaments d'abord agréés aux États-Unis, selon les règles qui y seraient en vigueur, devraient être admis dans le marché canadien. Les difficultés potentielles aux plans de l'efficacité et de l'imputabilité demeurent donc, mais le Canada conserve dans cette hypothèse un régime d'agrément dont l'utilité ne serait peut-être pas manifeste à moyen terme, compte tenu qu'assez peu de médicaments seraient d'abord introduits dans le marché canadien, de sorte que l'efficacité ne serait pas non plus bien servie.

Cela dit, on ne peut exclure tout à fait que certains éléments, comme l'agrément des usines de fabrication, pourraient faire l'objet d'accords ponctuels dans certains cas¹⁵². On voit cependant mal comment cette solution pourrait être généralisée. Ne reste donc que la perspective d'une harmonisation entre les régimes canadien et états-unien. Elle comporte un intérêt certain au plan des principes; elle est toutefois susceptible de poser des difficultés considérables au plan de la mise en oeuvre.

On prend bien sûr pour acquis que, si harmonisation il y a, ce sera par la recherche de solutions mutuellement acceptables et visant dans toute la mesure du possible à «niveler vers le haut». Dans cette perspective, les préoccupations qui peuvent s'exprimer des deux côtés de la frontière au chapitre de l'efficacité peuvent être prises en compte et on peut formuler conjointement des règles et des mécanismes d'agrément qui permettront d'assurer la sécurité du public dans un vaste marché.

L'harmonisation des règles et leur application dans un processus unifié devraient aussi produire des gains d'efficacité¹⁵³. Au plan de l'imputabilité, le recours à un quelconque mécanisme supranational soucieux d'être attentif aux populations des deux

¹⁵² *Ibid.*

¹⁵³ Encore que les fusionnements et autres regroupements ne rendent pas toujours les fruits escomptés en cette matière.

États et requis de rendre des comptes aux deux gouvernements, sinon aux deux législatures fédérales, permettrait également d'atténuer les inquiétudes. Les consommateurs canadiens, si on en croit le sondage Environics, pourraient être disposés à envisager un mécanisme qui assurerait un niveau élevé de sécurité et où le Canada jouerait un rôle important.

Là réside évidemment une difficulté pratique. L'inégalité des partenaires est manifeste. Alors qu'au sein d'un organisme comme l'Agence européenne des médicaments, par exemple, les représentants de vingt-cinq (25) États doivent composer les uns avec les autres et que plusieurs membres sont de taille comparable¹⁵⁴, le rapport entre le Canada et les États-Unis est de l'ordre d'un à dix. Les États-Unis admettraient-ils à l'égard d'une question de cette importance la mise en place d'une structure parfaitement paritaire? Même alors, la disproportion prévisible dans la provenance nationale des personnels et dans les sources des rentrées de fonds débalancerait-elle la mécanique? On peut le craindre, et il est alors moins certain que le Canada y gagnerait au change¹⁵⁵.

C'est qu'on constaterait sans doute effectivement des progrès au plan de l'efficience, qui sont les plus faciles à quantifier¹⁵⁶. On ne pourrait être assuré qu'il en aille de même aux plans de l'efficacité et de l'imputabilité, qui constituent pourtant aussi des éléments cruciaux d'une réglementation «intelligente». Dans une telle perspective, il faudrait peut-être envisager, plutôt qu'un processus bilatéral, la mise en place d'un régime multilatéral incluant le Canada, les États-Unis et le Mexique, par exemple. La dynamique politique deviendrait alors assurément plus complexe, mais elle pourrait être moins univoque.

CONCLUSION

¹⁵⁴ Pensons par exemple à la République fédérale d'Allemagne, à la France et au Royaume-Uni, dont les populations et les économies se situent du moins sensiblement dans le même ordre de grandeur. Quant à la coopération Australie–Nouvelle-Zélande, les partenaires sont certes de taille inégale, mais la disproportion n'est quand même pas aussi considérable.

¹⁵⁵ Il nous paraît incidemment à cet égard que le Comité consultatif minimise quelque peu l'importance de ce déséquilibre (cf. par exemple p. 92) et, plus généralement, accorde dans ses analyses un poids insuffisant aux questions liées à l'imputabilité.

¹⁵⁶ Encore que tous les facteurs composant l'efficience ne soient pas nécessairement quantifiables ou faciles à quantifier; c'est du moins à ce chapitre qu'on peut le plus facilement prendre des mesures.

1- le coeur du problème

Autoriser l'usage d'un nouveau médicament, c'est essentiellement gérer l'ignorance. Le décideur prudent pourrait bien sûr être tenté de retarder sa décision jusqu'à ce que cette ignorance soit complètement dissipée, mais il alors il ne rendrait parfois jamais de décision à l'égard d'un produit donné, et il rendrait souvent des décisions fort tardives¹⁵⁷. L'ignorance le dessert, surtout s'il veut agir.

À l'opposé, le décideur téméraire spéculera sur le risque juridique: s'il autorise un produit, le risque qu'il soit nocif est restreint, celui qu'on le constate plus encore, et celui qu'il soit poursuivi paraît alors minuscule. Dans la perspective du décideur téméraire, les coûts découlant des effets défavorables d'un produit sont donc très fréquemment des externalités. On notera que ce décideur téméraire a par ailleurs tout intérêt à accentuer l'asymétrie informationnelle entre lui, d'autre part, et les éventuelles victimes d'un préjudice: l'ignorance le sert. Le réveil peut toutefois s'avérer douloureux.

Pour éviter que le fabricant ne tombe dans le rôle du décideur téméraire, on confie depuis des décennies à un tiers, l'État, le soin de trancher: le médicament doit-il être agréé, ou non. L'État opère quant à lui un choix sur la foi des renseignements qui lui sont communiqués. Il mesure le risque. Et, pendant des décennies, on n'a pas douté de la qualité des renseignements mis en circulation pour éclairer sa décision. Or ce doute commence maintenant à s'installer. La logique même du cadre réglementaire basculerait.

Les questions les plus sérieuses n'ont pas donc trait d'abord à l'efficacité, et notamment à la célérité des processus. Elles n'ont pas trait aux structures, nationales ou non. Elles relèvent du contrôle des instruments réduisant l'ignorance du décideur. Elles menacent l'efficacité même du processus.

Certes, il serait utile de réaliser des progrès en matière d'efficacité. Bien sûr, le choix des structures aura un impact sur leur capacité de maintenir l'efficacité des mécanismes d'agrément. De toute évidence, l'imputabilité doit être accrue. Mais il ne faut pas pour cela occulter le débat qui s'annonce sur l'indépendance et la fiabilité des travaux scientifiques. Et cela soulève des enjeux considérables en matière, par exemple, de

¹⁵⁷ Carpenter, *op. cit.*

détermination d'une stratégie nationale en matière de recherche et de développement ou en matière de politique industrielle¹⁵⁸.

2- la vérification des hypothèses

Rappelons que nous posons plus tôt trois (3) hypothèses:

- 1- Un cadre réglementaire tel que celui relatif à l'agrément des médicaments doit notamment être évalué à l'aune des principes généraux d'efficacité, d'efficience et d'imputabilité.
- 2- Les critiques actuelles du cadre réglementaire canadien en matière d'agrément des médicaments mettent principalement l'accent sur des éléments particuliers reliés à son efficience et sous-estiment l'importance des questions reliées à l'efficacité et à l'imputabilité.
- 3- Le développement canadien de la coopération réglementaire en matière d'agrément prendrait optimalement la forme d'une harmonisation avec d'autres régimes dans le cadre d'une instance supranationale multilatérale au sein de laquelle le Canada jouerait un rôle important.

Compte tenu des orientations imprimées par le Comité consultatif externe sur la réglementation intelligente d'une part, et des constats que nous avons effectués d'autre part, il nous paraît que la première hypothèse mérite d'être retenue et peut constituer un bon guide pour l'analyse.

Quant à la seconde hypothèse, l'importance accordée à la problématique des délais d'agrément au Canada paraît presque démesurée, alors qu'on trouve beaucoup moins de traces de préoccupations reliées à une évaluation de l'efficacité réelle des processus. Au contraire, les efforts consentis en pharmacovigilance, même s'ils croissent, demeurent limités et des progrès pourraient aussi être opérés en matière d'imputabilité, et notamment en accentuant la participation de représentants des consommateurs et des patients aux processus décisionnels.

¹⁵⁸ Signalons incidemment que le coût croissant des études requises afin d'obtenir un agrément contribue d'autre part possiblement à la concentration des entreprises dans le secteur pharmaceutique: Leaf, *op. cit.*

La troisième hypothèse ne peut pour sa part que conserver un caractère spéculatif. Si on semble pouvoir écarter le recours exclusif à d'autres modalités de coopération, la mise en place d'une instance supranationale constitue un défi extrêmement complexe. Dans l'intérim, le Canada peut certes continuer à mettre en oeuvre des activités de coopération réglementaire plus modestes mais néanmoins utiles, en matière notamment de normalisation internationale.

Chose certaine, on ne guérira pas le malade sans poser d'abord le bon diagnostic. Si des délais d'approbation plus longs de quelques mois sont irritants pour l'industrie et, dans certains cas, dramatiques pour des patients qui pourraient être soulagés ou sauvés par un nouveau médicament, ce n'est pas à l'égard de cet aspect particulier de l'efficacité du régime canadien d'agrément des médicaments qu'il faut d'abord s'arrêter. Il s'agit d'un problème spectaculaire et facile à circonscrire, mais ce n'est pas l'essentiel.

Nous convenons sans peine que l'allongement des délais d'agrément ne peut assurer que des médicaments sont sans danger. Cela signifie cependant que d'autres facteurs jouent un rôle plus important à cet égard, et notamment la fiabilité des résultats des recherches scientifiques publiées ainsi que la pharmacovigilance. C'est peut-être davantage à ces questions qu'on devrait s'arrêter dans le cadre d'une réflexion sur la réforme du cadre réglementaire canadien de l'agrément des médicaments.

Un régime d'agrément des médicaments doit être sécuritaire. La précipitation n'est manifestement pas propice à l'atteinte de ce résultat. Les controverses soulevées depuis quelques années à l'égard de la fiabilité des données scientifiques publiées mettent elles aussi gravement en cause la structure même des mécanismes d'agrément. L'accroissement de la complexité des médicaments et, surtout, des contextes sociodémographiques où ils sont utilisés, pose des défis considérables. C'est donc d'abord aux questions liées à l'efficacité réelle des processus d'agrément qu'il faudrait s'arrêter.