Vol. 13, nº 1

L'homologation administrative d'un nouveau médicament commercialisé au Canada et l'octroi d'un avis de conformité

Michel Cotnoir*

1. Introduction générale 64

2. Un rappel historique de la Loi canadienne sur les aliments et drogues 65

   2.1 L'influence du législateur anglais 65

   2.2 L'intervention du Parlement canadien 66

3. Des définitions 67

   3.1 La notion de «drogue» et une acception large 68

   3.2 Terminologie 69

      3.2.1 Les concepts de «drogue ancienne» et de «drogue nouvelle» 69

© Michel Cotnoir, 2000.

* Avocat et pharmacien, Docteur en droit, Maître de conférences à la Faculté de droit et des sciences sociales de l'Université de Poitiers (France). L'auteur tient à remercier Mlle Catherine Lemay, agente des Brevets-Science à l'Unité des brevets de la Division des politiques sur les présentations et renseignements, rattachée au Bureau de la politique et de la coordination du Programme des produits thérapeutiques (Santé Canada), pour sa précieuse collaboration à titre de documentaliste *ad hoc*.

3.2.2 Absence de définition de «drogue ancienne» . . . 70

3.2.3 Définition de «drogue nouvelle» 71

4. La structure organisationnelle de la Direction des produits thérapeutiques 73

4.1 La compétence du Parlement fédéral 73

4.2 Les composantes de la Direction des produits thérapeutiques 74

5. Le processus d'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament innovateur 76

5.1 Le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle de recherche: la procédure 77

5.1.1 Un délai d'attente maximal de 60 jours 78

5.1.2 Des rencontres préalablement prévues 78

5.1.3 Un «Avis de non-satisfaction» 78

5.2 Les essais cliniques. 79

5.2.1 La phase I et les sujets volontaires sains 80

5.2.2 La phase II et les sujets volontaires malades 80

5.2.3 La phase III ou le prolongement de l'expérimentation 82

5.3 Le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle 83

5.3.1 L'objectif 84

5.3.2 Le dépôt des renseignements et l'examen préliminaire des documents 84

5.3.2.1 Acceptation du dépôt du dossier de présentation 85

5.3.2.2 Émission d'un Avis d'insuffisance et Lettre de rejet. 85

5.3.3 Procédure d'appel 86

5.3.3.1 Le premier palier d'appel: le directeur du Bureau 86

5.3.3.2 Le deuxième palier d'appel: le directeur général et un comité d'appel 86

5.3.4 L'évaluation du dossier 87

5.3.4.1 Les renseignements sollicités 88

5.3.4.2 Un Avis d'insuffisance (ADI)[1] 88

5.3.4.3 Un Avis de non-conformité (ANC) 89

5.3.4.4 Les renseignements non sollicités[2] . . . 90

5.3.5 Le nouveau dépôt d'une présentation de drogue nouvelle 91

5.3.6 L'émission d'un Avis de conformité. 92

6. Conclusion générale 93

1. Au lieu d'émettre un «Avis de mise à jour» ou de délivrer au promoteur un «Avis d'insuffisance», la Direction des produits thérapeutiques, par le réseau de ses bureaux compétents, peut dans certaines situations procéder à une «demande de clarifications», qui a pour but de compléter, de préciser ou de réanalyser des renseignements figurant dans la présentation. Elle n'a pas pour objectif d'obtenir de nouvelles données (cliniques ou précliniques) notamment dans le domaine de la biodisponibilité. Durant l'examen préliminaire ou l'évaluation d'une présentation, les bureaux compétents peuvent requérir des précisions complémentaires sur un point particulier de la présentation.
2. Pour «renseignement sollicité», voir *infra*, note 65.

1. Introduction générale

Au nom de la santé publique, le législateur canadien a érigé tout un système de protection à l'égard des citoyens au sujet de la mise sur le marché de tout nouveau médicament commercialisé sur le territoire canadien. Cette rigueur adoptée par l'État est la conséquence d'accidents provoqués et causés par des médicaments qui, à une époque pas si lointaine, n'étaient soumis à aucun contrôle administratif sérieux portant sur la preuve de l'innocuité et de l'efficacité du produit médicamenteux. En réaction à ces tragédies, le Parlement a mis en œuvre une structure d'évaluation à l'intérieur de laquelle l'entreprise pharmaceutique déposera une demande de «présentation de drogue nouvelle de recherche» afin d'obtenir l'autorisation de procéder à des essais cliniques sur des sujets humains. Ce n'est qu'une fois ces expérimentations terminées que le fabricant sera invité à soumettre, cette fois-ci à la Direction des produits thérapeutiques, une demande de «présentation de drogue nouvelle» dans laquelle il va déposer et analyser tous les résultats obtenus lors des essais cliniques, faisant la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité de la nouvelle entité chimique. Si la Direction en conclut que le dossier du fabricant a respecté toutes les exigences administratives et que le nouveau médicament s'avère efficace et sans danger pour la population ciblée, elle l'approuvera en octroyant au fabricant un Avis de conformité.

L'Avis de conformité est une autorisation administrative délivrée pour une période indéfinie. Par contre, l'État peut, en tout temps, pour des motifs graves prévus dans la *Loi sur les aliments et drogues*, suspendre, voire annuler cet Avis de conformité. Tout médicament, que ce soit une substance chimique innovatrice ou un produit générique, considéré comme une «drogue nouvelle» au sens de la Loi, devra avoir été homologué par le ministère par le sceau d'un Avis de conformité pour être vendu au Canada.

Nous orienterons notre réflexion sur la procédure d'homologation concernant spécifiquement les nouveaux médicaments dits innovateurs commercialisés pour la première fois au Canada.

2. Un rappel historique de la *Loi canadienne sur les aliments et drogues*

2.1 L'influence du législateur anglais

La conception de la *Loi canadienne des aliments et drogues* a été influencée par une série de lois anglaises rédigées dans la seconde moitié du XIXe siècle. Le législateur anglais était à cette époque davantage préoccupé par les problèmes relatifs à la falsification de l'alcool que par la qualité de fabrication des médicaments et leur innocuité. En 1857, le Parlement anglais déposa un premier projet de loi afin d'éliminer toute initiative illégale qui entraînerait la dénaturation des aliments et de l'alcool. Le projet fut rejeté à la suite d'une opposition politique et sociale trop forte. Cependant l'année suivante, l'intérêt du public fut de nouveau éveillé à la suite d'une tragédie qui provoqua la mort de dix-sept personnes. Par inadvertance, un fabricant avait ajouté de l'arsenic comme adjuvant dans des pastilles de menthe. Cette catastrophe devait conduire en 1860 à la promulgation du «*Act for preventing the Adulteration of articles of Food and Drink*»[3]. Cette loi n'édictait des dispositions que sur la vente des aliments et non sur la fabrication; le texte ne comportait aucune référence relative aux médicaments.

En 1872, le gouvernement anglais, en adoptant une seconde loi[4], voulut combler certaines lacunes: l'objectif était de prohiber certains comportements prévisibles et répréhensibles découlant de la fabrication et la vente des aliments et des médicaments. C'est cette loi en fait qui est l'ancêtre en quelque sorte de la première législation canadienne en la matière. En 1875, le législateur anglais évoqua timidement le concept de la «protection du consommateur» et remplaça les deux précédentes législations de 1860 et 1872[5]; elle n'eut encore une fois qu'une faible influence sur le développement juridique de la mise sur le marché des médicaments au Canada bien que ce fût cette dernière qui servit de fondement à la rédaction de la *Loi sur les aliments et drogues* dans la plupart des pays du Commonwealth.

---

3. (1860) 23 & 24 Vict., c. 84.
4. *An Act to amend the law for the prevention of Adulteration of Food and Drink and Drugs*, (1872) 35 & 36 Vict., c. 74.
5. *An Act to repeal the Adulteration of Food Acts, and to make better provision for the Sale of Food and Drugs in a pure state* ou en titre abrégé, *The Sale of Food and Drugs Act*, (1875) 38-39 Vict., c. 63.

2.2 L'intervention du Parlement canadien

Au Canada, jusqu'en 1763, sous le régime français, les Lois et Ordonnances alors en vigueur avaient pour objet de résoudre les problèmes reliés à la pénurie et au partage des aliments plutôt que de formuler des exigences relatives à leur pureté, à leur qualité ainsi qu'à leur méthode de fabrication. Durant le régime anglais et avant la création de la Confédération canadienne, les législations traitaient davantage de façon ponctuelle sur des produits spécifiques plutôt que d'établir des règles générales sur les aliments comme un sujet global. Au début des années 1870, les citoyens canadiens, perturbés par de nombreux cas de falsification d'alcool, réclamaient une intervention du gouvernement afin que celui-ci légiférât sur cette question. C'est ainsi que, le 1er janvier 1875, l'«*Acte du revenu de l'intérieur*» fut proclamé et mis en vigueur: il sanctionnait tout contrevenant qui ajoutait des substances interdites à l'alcool. Les médicaments ne constituaient toujours pas une priorité à cette époque.

En 1884, le Canada se dota d'une loi plus efficace qui fixa les normes et des infractions en rapport avec la fabrication des médicaments[6]. Son article 15 considérait comme une infraction le fait de fabriquer ou de vendre un aliment ou un médicament falsifié. Quant à l'article 19, le Département du revenu intérieur était autorisé à fixer des limites de variabilité, de dosage, de concentration pour un produit si aucun standard ou norme n'était établi par une pharmacopée.

En 1920, la Loi de 1884 fut abrogée et remplacée par la *Loi sur les aliments et drogues* qui est en quelque sorte le précurseur de la Loi actuellement en vigueur. On abandonna enfin le terme de «falsification». *Nonobstant* le changement de titre, la principale modification fut l'insertion de dispositions relatives à une fausse appellation («misbranding») des produits. Finalement, la loi fut une autre fois modifiée en 1953 de façon à régir la fabrication et la vente des produits pharmaceutiques, à l'exception des stupéfiants, qui faisaient l'objet d'une loi particulière pour certains aspects relatifs à leur distribution. Tout en maintenant une législation à caractère répressif, un changement s'était opéré quant aux objectifs de réglementer les médicaments. Il ne s'agissait plus seulement de réprimander les fautifs mais d'assurer la protection des gens en exigeant dorénavant des

6. L'*Acte de falsification des substances alimentaires et des drogues*, S.C. 1884, c. 34. Il sévissait contre ceux qui altéraient, adultéraient ou rendaient impurs tous produits (aliment ou médicament), par l'addition d'une substance étrangère ou par absence de qualité jugée suffisante.

laboratoires pharmaceutiques la preuve de l'innocuité des médicaments. Ce n'est qu'en 1963 que les fabricants seront tenus de prouver, en sus, l'efficacité thérapeutique des nouveaux produits médicamenteux[7].

Quant aux origines les plus authentiques de la première définition juridique du mot «médicament», il faut se reporter lors de la proclamation de la *Loi sur les aliments et drogues*[8] en 1920. Au début de ce siècle, la législation américaine[9] exerçait une certaine influence au Canada surtout durant la période où le pays structurait sa propre législation en matière des médicaments[10] et établissait graduellement des normes de plus en plus spécifiques quant à leur fabrication[11]. La définition du terme «médicament», telle qu'énoncée dans la loi canadienne actuelle des aliments et drogues[12], prend ses origines dans un des amendements intervenus en 1939[13]. Après avoir trop longtemps conservé une définition laconique du «médicament», le législateur fédéral l'a substantiellement étoffée. Quelques modifications importantes furent apportées, ce qui devait donner à la notion du médicament une portée très large[14].

3. Des définitions

Dans la *Loi sur les aliments et drogues*, le terme «drogue» («drug» dans la version anglaise) a été préféré à celui de «médicament». Cette terminologie reste regrettable car le mot «drogue» ne doit pas toujours être associé à un produit médicamenteux[15]. Autour

7. *Règlement sur les aliments et drogues*, (1961) 95 *Gaz. Can.* II, 33, art. 2.
8. *The Food and Drugs Act*, S.C.1920, c. 27.
9. Lire cette loi à: *Food, Drug and Cosmetic Act*, 21 U.S.C.A., c. 9, 1976.
10. Lire Robert DURRAN, *Canada's Food and Drug Laws*, Chicago, Commerce Clearing House, 1953, p. 153-156.
11. C'était le cas, par exemple, de cette nouvelle exigence qui imposait de faire des analyses de qualité dans des établissements adéquats.
12. Le Parlement fédéral fait une révision de ses lois environ tous les quinze ans.
13. *Loi modifiant la Loi des aliments et drogues*, S.C. 1939, c. 3.
14. Trop d'interventions législatives postérieures ont contribué malheureusement à semer une certaine ambiguïté. Un des premiers ajouts à cette définition fut l'inclusion des «produits cosmétiques». Cela comprenait toute substance ou mélange de substances pouvant être employé pour embellir, purifier ou modifier le teint, la peau, les cheveux ou les dents. Un autre élément nouveau fut l'insertion de la notion d'«instruments», qui correspondait et avait la même portée que le terme «appareil», édicté dans la *Loi américaine sur les médicaments,* R.D. CURRAN, *op. cit*., note 8, p. 155.
15. Pour une définition du mot «drogue» et ses différentes acceptions, lire M. COTNOIR, *La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, p. 27 et s.

de ce terme central de «drogue» vont s'articuler d'autres d'expressions dont il convient de préciser le sens afin de connaître leur juste portée lors de la demande de mise sur le marché d'un nouveau médicament.

3.1 La notion de «drogue» et une acception large

Il fut une époque où le législateur canadien a employé et défini dans la *Loi sur les aliments et drogues* les mots «drogue» et «médicament». Ainsi dans la loi de 1953, aux paragraphes (c) et (j) de l'article 2, on pouvait lire les définitions suivantes:

> (c) «drogue» comprend tous les médicaments d'un usage interne ou externe pour l'homme ou pour les animaux, toute substance, tout mélange de substances et tout article pouvant servir au diagnostic, au traitement, à la mitigation ou à la prophylaxie de la maladie chez l'homme ou chez les animaux; tous les cosmétiques, toutes les matières pouvant servir à désinfecter les locaux dans lesquels des aliments sont fabriqués, préparés ou gardés, ou à enrayer la vermine des locaux.
>
> (j) «médicament» signifie toute substance ou tout mélange de substances pouvant servir à rétablir, rectifier ou modifier les fonctions organiques.

Cette définition de «médicament», telle que libellée, fut adoptée pour la première fois en 1939. Lors de la révision de la loi en 1953, cet article 2(j), relatif à la notion de médicament, fut abrogé alors que l'on conserva celui faisant référence à la notion de drogue. Aujourd'hui dans la Loi actuelle sur les aliments et drogues, le mot «drogue» est défini en ces termes:

> **2.** «drogue» Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir:
>
> a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'être humain ou les animaux;
>
> b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
>
> c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

Cette définition très extensive attribuée au mot «drogue» ne peut finalement qu'engendrer confusion et ambiguïté quand il s'agit de préciser sa vrai nature et son rayonnement dans le milieu pharmaceutique. De toute évidence, il existe un réel malaise au niveau de la logique et de sa portée lorsqu'on associe le mot «drogue» à une matière première destinée à la préparation et à la composition d'un médicament, d'une part, et un produit chimique visant à désinfecter des locaux où sont gardés les aliments, d'autre part. Le législateur pourrait intervenir en modifiant la Loi afin d'adopter de façon claire et spécifique une définition du mot «médicament» et une autre concernant les produits chimiques destinés à nettoyer les locaux où sont entreposés les aliments. À cet égard, le Canada pourrait s'inspirer de ce qui a été fait en France dans le cadre de la *Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme* où le législateur a complété sa définition du mot «médicament» et a consacré, à l'article L. 793-1.11°, une disposition spécifique «aux procédés, produits et appareils destinés à la désinfection des locaux dans les cas prévus à l'article L. 14».

Dans l'attente d'une clarification sur le plan législatif de la définition du mot «drogue», appliqué au domaine de la santé, nous pouvons, à défaut d'un texte formel, nous référer malgré tout au document conçu par la Direction des produits thérapeutiques, intitulé «Cadre stratégique pour 1998-2001», et dans lequel a été retenue l'expression «produit thérapeutique» qui engloberait notamment «tout médicament, tout matériel médical, toute autre substance fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir à des fins de thérapie, de diagnostic ou de prévention, comme il est décrit dans les définitions du terme «drogue» [...] figurant dans la *Loi sur les aliments et drogues*». De cette définition *ad hoc*, proposée dans un but de faire ressortir davantage les nuances et subtilités entre ces différents termes, il nous semble pour l'heure que les difficultés au niveau de la terminologie s'amenuisent considérablement.

3.2 Terminologie

3.2.1 Les concepts de «drogue ancienne» et de «drogue nouvelle»

Le législateur fédéral emploie également l'expression «drogue nouvelle» dans la partie réglementaire sur les aliments et drogues à l'intérieur de laquelle est dévoilée toute la procédure qu'un fabricant doit respecter s'il désire obtenir l'autorisation administrative pour commercialiser son futur médicament. On conçoit nécessairement

alors l'existence de «drogue ancienne». Tout médicament classé dans cette deuxième catégorie sera exempt des formalités requises pour l'octroi d'un Avis de conformité, autorisation administrative permettant la vente d'un nouveau médicament[16]. Enfin, un promoteur pourra être invité dans certaines situations particulières à procéder à des essais précliniques et cliniques sur une «drogue nouvelle de recherche».

La reconnaissance et la distinction de ces deux concepts se sont principalement manifestées lorsque la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) a transféré en 1963 un grand nombre de médicaments classés jusqu'alors comme «drogue nouvelle» dans la catégorie de «drogue ancienne». Fallait-il que ces drogues dénommées alors «drogues nouvelles» aient été sur le marché depuis un certain temps. Détenant peu de pouvoirs réels quant à la possibilité d'ordonner le retrait du marché d'un médicament jugé inefficace, le ministre de la Santé s'est vu octroyer alors des pouvoirs accrus au nom du principe relié à celui de la Santé publique[17]. Avant cette date, le fabricant ne déposait auprès des organes compétents du ministère de la santé qu'une simple demande de déclaration pour commercialiser son produit. Depuis lors, la DGPS autorise ou non la commercialisation.

3.2.2 Absence de définition de «drogue ancienne»

Il n'y a pas de définition juridique de ce qu'est une drogue ancienne. C'est davantage un qualificatif attribué à un médicament en raison de sa longévité commerciale sur le marché canadien et de sa sécurité d'emploi. Cette reconnaissance ou cette appellation intervient à la suite d'une décision administrative des experts de la DGPS qui décident de ce transfert de catégorie. L'impact d'une telle

16. La vente ne pouvant être réalisée que si une personne se présente dans une pharmacie munie d'une ordonnance médicale.
17. Robert GOYER, pharmacologue et professeur de pharmacie, fit ce commentaire sur ce sujet: «Les médicaments introduits sur le marché canadien jusqu'en 1963 ont vu leur statut changer de nouvelle drogue à ancienne drogue lorsque leur durée de commercialisation apparaissait suffisante pour que la DGPS autorise ce changement de statut. Plusieurs ont émis l'opinion que la décision de changer ou non le statut de nouvelle drogue à ancienne drogue était arbitraire, la DGPS n'ayant pas de critères quantitatifs, mais plutôt qualitatifs à ce sujet. Peu de médicaments commercialisés après 1963 ont vu leur statut modifié de nouvelle drogue à ancienne drogue», dans COMMISSION D'ENQUÊTE SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, *Étude de référence – Aspects réglementaires de la politique canadienne: médicaments génériques vs médicaments éthiques*, Ottawa, 1984, p. 19.

modification est lourde de conséquences. En effet, la réglementation actuelle permet à quiconque de commercialiser tout médicament considéré comme ancien «sans à avoir à soumettre aucune information scientifique, qu'elle soit d'ordre chimique, galénique, pharmacologique, toxicologique, pharmacocinétique, métabolique ou clinique»[18]. Une société pharmaceutique canadienne a la possibilité de commercialiser un médicament considéré comme une ancienne drogue en respectant une formalité réduite et fort simple: obtenir une numéro d'identification numérique (DIN)[19].

La conversion de «drogue nouvelle» à «drogue ancienne» s'est réalisée de façon systématique pour la majorité des médicaments mis sur le marché avant 1963. Il est légitime de penser qu'un nouveau médicament commercialisé après cette date deviendrait, quelques années plus tard, une drogue ancienne. Cependant, c'est le *statu quo* presque total qui est appliqué depuis lors. Peu de médicaments nouveaux ont vu leur statut modifié, c'est-à-dire du passage de la catégorie «drogue nouvelle» à celle de «drogue ancienne»[20].

3.2.3 Définition de «drogue nouvelle»

Cette expression fit son apparition pour la première fois dans la *Loi sur les aliments et drogues* lors de la codification de 1955[21]. Le paragraphe e) de l'article C.01.301 précisait l'obligation de déposer des preuves relatives à l'activité, la pureté et la sécurité de la drogue. Ces critères restaient vagues, car ils ne précisaient pas depuis combien de temps ladite drogue devait posséder ces qualités. Dès 1961, le législateur modifia cette définition pour retenir comme critère unique celui de l'innocuité; il affirma qu'une drogue était nouvelle si l'innocuité n'avait pas été établie par «l'usage d'une façon importante et pendant assez longtemps»[22]. Jugeant insuffisante la portée de ce concept à la suite de la tragédie de la thalidomide, il modifia de nou-

18. *Ibid.*
19. En remplissant le formulaire «Demande d'identification numérique d'une drogue» (HPB 3107), le fabricant recevra une réponse d'autorisation dans un délai de quatre à six semaines.
20. Tant et aussi longtemps qu'un médicament sera classé dans la catégorie des drogues nouvelles, le fabricant pharmaceutique sera contraint de respecter toutes les exigences imposées par le ministère de la Santé nationale, organe responsable de vérifier l'innocuité et l'efficacité de tout médicament mis sur le marché. Cette surveillance administrative continue de s'exercer même après la commercialisation du produit médicamenteux.
21. *Décrets, Ordonnances et Règlements statutaires*, (1955) 89 *Gaz. Can*. II, 1905, art. C.01.301.
22. *Règlement sur les aliments et drogues*, (1961) 95 *Gaz. Can*. II, 33, art.2.

veau, en 1963, la définition pour y insérer celui de l'efficacité[23]. Cette notion est actuellement définie en ces termes au Titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*:

> Art. C.08.001. Aux fins de la Loi et du présent Titre, «drogue nouvelle» désigne
>
> a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue nouvelle au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue;
>
> b) une drogue qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue, ou
>
> c) une drogue pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour ladite drogue.

Trois caractéristiques distinctes et indépendantes justifieront l'attribution du qualificatif de «drogue nouvelle» à un médicament au sens de la Loi lorsque l'innocuité et l'efficacité n'auront pu être établies sur une période suffisamment longue au Canada. Ainsi, tout

23. La thalidomide commercialisée par le laboratoire Merrell était administrée aux femmes enceintes comme médicament antinauséeux. Ce produit causa chez plusieurs nouveau-nés de sévères malformations (principalement l'absence des membres supérieurs, appelée «phocomélie»). C'est en 1962 que furent votés les amendements Kefauver-Harris, dont l'un d'eux obligeait dorénavant les manufacturiers «to demonstrate proof of effectiveness as well as proof of safety before marketing any new drug», dans Mark P. MATHIEU et J. MURPHY III, *New Drug Development: A Regulatory Overview*, Washington, Omec International Inc., 1987, p. 132. La thalidomide est aujourd'hui une substance efficace pour le traitement de la lèpre et pour soigner le syndrome de Behçet (associant des lésions oculaires et des lésions de la peau et des muqueuses).

médicament qui sera formé par une nouvelle entité chimique, tout médicament qui comportera une nouvelle indication ou qui sera présenté sous une forme pharmaceutique différente et toute association de deux substances médicamenteuses déjà sur le marché répondront à l'appellation de «drogue nouvelle».

4. La structure organisationnelle de la Direction des produits thérapeutiques

4.1 La compétence du Parlement fédéral

L'interprétation des dispositions de la Constitution canadienne par les plus hautes instances judiciaires du pays a eu pour résultat de mettre fin à un débat de compétence qui perdurait entre le Parlement fédéral et les législatures provinciales. La Cour suprême du Canada, dans ses arrêts *Standard Sausage*[24], puis *Berryland Canning Company*[25], a affirmé et reconnu la compétence exclusive du fédéral dans le domaine du contrôle de la qualité des médicaments et de leur mise sur le marché. Il a le pouvoir de réglementer le secteur de l'activité pharmaceutique depuis les essais cliniques jusqu'à la distribution du médicament dans les pharmacies et établissements de santé[26]. C'est le ministère fédéral de la Santé, et plus particulièrement la Direction générale de la protection de la santé, qui est l'organe national responsable en matière d'évaluation et de vérification concernant la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques et de diagnostics, les vaccins ainsi que les instruments médicaux, avant qu'ils soient vendus au Canada.

Ce ministère, familièrement connu sous le vocable de Santé Canada, est structuré, comme tout organe administratif imposant, en Directions (ex.: la Direction générale de la protection de la santé [DGPS], la Direction générale de la promotion et des programmes de santé [DGPPS]), en Conseils (ex.: Conseil consultatif des sciences, Conseil de recherches médicales, Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés) et Commission (Commission de contrôle des renseignements relatifs aux matières dangereuses). D'une manière plus spécifique, le ministère, protecteur et garant de la santé publique, s'est vu confier la «protection de la santé» et celle de la «promotion et

24. *Standard Sausage* c. *La Reine*, [1933] 4 D.L.R. 501 (C.A.C.-B.).
25. *Berryland Canning Company* c. *La Reine,* [1974] 1 C.F. 91.
26. Le système fédératif canadien confère aux provinces le pouvoir de déterminer les personnes habilitées à assurer la délivrance des médicaments en vertu des articles 92(13) et (16) de la *Loi constitutionnelle de 1867*.

programmes de la santé». C'est à l'intérieur du programme consacré à la promotion de la santé qu'intervient l'action de la DGPS.

4.2 Les composantes de la Direction des produits thérapeutiques

La DGPS regroupe ses principales interventions et décisions en matière sanitaire au sein de trois unités majeures (appelées également Direction): ce sont respectivement: la *Direction des aliment*s composée de sept bureaux dont celui des médicaments vétérinaires, la *Direction de l'hygiène du milieu* répartie en six bureaux et la *Direction des produits thérapeutiques* (anciennement «Direction de Médicaments») ayant pour fonction première de procéder à l'évaluation des produits thérapeutiques[27].

Les diverses responsabilités assumées au sein de la Direction des produits thérapeutiques sont réparties à l'intérieur d'un complexe réseau où se greffent bureaux et comités. C'est ainsi qu'un fabricant (un laboratoire pharmaceutique, par exemple) qui sollicite une autorisation pour mettre sur le marché un de ses produits de nature thérapeutique devra, en fonction de la nature du produit (médicament 'classique', produits biologiques, matériel médical), s'adresser à l'un des bureaux suivants:

- le Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques (BEPP);
- le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques (BPBR);
- le Bureau des matériels médicaux (BMM).

Chacun de ces trois bureaux accomplit, à l'intérieur de sa spécificité et de sa sphère de compétence, une prestation identique, qui consiste à procéder à la vérification des essais cliniques et des projets de recherche, à l'évaluation des études pré-commercialisation ainsi

27. Définition de produits thérapeutiques: un «produit thérapeutique» comprend tout médicament, tout matériel médical, tout sang, tout tissu, tout organe, tout produit de santé naturel, tout nutraceutique ou toute autre substance ou tout autre article fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir à des fins de thérapie, de diagnostic ou de prévention, comme il est décrit dans les définitions du terme «drogue» et du terme «instrument» figurant dans la Loi sur les aliments et drogues. (Annexe 4 – Définitions, *Loi sur les aliments et drogues*)

qu'à l'homologation de la requête sollicitant le droit de vendre un de ces produits thérapeutiques. Ces bureaux doivent également mettre en place un système de surveillance post-commercialisation[28].

Au centre de cette structure organisationnelle de la Direction des produits thérapeutiques, s'intercalent des comités qui aident les responsables à prendre une décision relative à une demande d'autorisation de mise sur le marché:

a) le «Comité de gestion du programme» (CGP). C'est le principal organisme de prise de décision portant sur l'orientation politique et stratégique du Programme des produits thérapeutiques. Pour rendre encore plus efficace et efficiente l'action de ce Comité, celui-ci est subdivisé en plusieurs sous-comités composés d'experts et de conseillers[29].

b) Le «Comité consultatif sur la gestion» (CCG). L'une des fonctions de ce Comité est d'être un conseiller auprès de ceux qui aimeraient être mieux renseignés sur la politique de réglementation ou sur certains aspects de nature politique et opérationnelle liés à la gestion du Programme de produits thérapeutiques.

c) Les «Comités consultatifs d'experts» (CCE). Ces comités, au nombre de six, composés d'experts provenant des secteurs scientifique et médical, agissent comme des organismes consultatifs et des tribunes d'échanges pour les fonctionnaires et les scientifiques rattachés au Programme des produits thérapeutiques. Il y a notamment le Comité de «pharmacovigilance»[30] qui, parmi ses responsabilités, procède à l'évaluation des rapports portant sur les effets indésirables des médicaments, incluant les évaluations des cause, des plaintes, des lacunes et des anomalies concernant des médicaments et de faire des recommandations sur certaines mesures à prendre.

---

28. Voir Cadre stratégique 1998-2001, p. 17 à 25.
29. Parmi les dix sous-comités créés, citons le Sous-comité sur la recherche (CGP-R) chargé d'élaborer et maintenir un cadre stratégique pour la conception, la planification, l'exécution et l'examen des travaux de recherche destinés à accroître les connaissances scientifiques qui permettront éventuellement de mieux évaluer les risques et les avantages.
30. Les autres comités consultatifs d'experts sont le Comité des nouvelles substances actives, le Comité de la réglementation des médicaments vendus sans ordonnance, le Comité consultatif des thérapies anti-VIH, le Comité de la réglementation du sang et le Comité des médecines complémentaires.

5. Le processus d'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament innovateur

Avant d'être distribué pour la première fois dans les pharmacies ou dans le milieu hospitalier, tout nouveau médicament sera soumis au préalable à une série d'essais cliniques et précliniques. Depuis son développement scientifique jusqu'à sa commercialisation, la nouvelle entité chimique sera évaluée et expérimentée. Elle sera soumise à un cadre juridique constitué non seulement de règles législatives spécifiques mais aussi et surtout à des principes généraux du droit. Plusieurs années d'expérimentation précèdent sa première vente; seules quelques substances premières franchiront toutes les étapes scientifiques et juridiques avant que l'entreprise pharmaceutique obtienne une autorisation de mise sur le marché, appelée Avis de conformité.

Le promoteur[31] sera soumis à une série de procédures avant d'obtenir cette approbation émise par la Direction des produits thérapeutiques et de ses bureaux compétents. Il aura l'obligation d'expérimenter la nouvelle molécule chimique en procédant à des essais cliniques répartis en trois étapes dont l'objectif final sera de démontrer l'innocuité et l'efficacité thérapeutique du futur médicament et d'en déterminer la posologie[32]. Les phases d'essais cliniques ne pourront être entreprises qu'après autorisation du Bureau de l'évaluation des produits thérapeutiques. La décision de celui-ci sera prise en fonction de la qualité du dossier de «présentation préclinique de drogue nouvelle» appelé également «présentation de drogue nouvelle de recherche»[33].

Après avoir complété tous les essais cliniques rigoureusement effectués selon les exigences réglementaires sur les aliments et drogues, le fabricant sera en mesure de soumettre une demande de «présentation clinique de drogue nouvelle», dernière étape en vue de l'octroi d'un Avis de conformité[34].

---

31. Le promoteur peut être un fabricant pharmaceutique, un médecin ou encore un établissement de recherche.
32. Ces étapes auront été préalablement précédées d'une phase expérimentale préclinique, c'est-à-dire d'essais effectués sur les animaux.
33. La Direction des produits thérapeutiques a adopté cette nouvelle expression en langue française, comme étant beaucoup plus évocatrice. Or, on lit toujours à l'article C.08.005 du *Règlement sur les aliments et drogues* (C.R.C., c. 870) l'ancienne expression «présentation préclinique de drogue nouvelle».
34. Avis de conformité: certificat exigé par le ministère fédéral de la Santé pour la commercialisation d'un médicament qui répond à la définition de «drogue nouvelle», peu importe qu'il requière ou non une ordonnance médicale.

Enfin, comme les produits génériques font partie depuis plusieurs années de l'arsenal thérapeutique du médecin, les laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent de tels produits seront eux aussi tenus de déposer également un dossier qui se voudra allégé dans le cadre d'une «présentation abrégée de drogue nouvelle».

Le promoteur (fabricant pharmaceutique) est tenu de respecter une procédure rigoureuse qui se décompose en deux étapes administratives avant que la Direction des produits thérapeutiques l'autorise à vendre son nouveau médicament au Canada. Dans un premier temps, il soumettra un dossier de *présentation de drogue nouvelle de recherche* (PDNR/INDS[35]), dans le but d'obtenir auprès de la DGPS une autorisation de procéder à des essais cliniques. Dans un second temps, lorsque cesdites investigations cliniques seront complétées, il sera alors prêt en théorie à déposer une «présentation de drogue nouvelle» ayant pour objectif final la délivrance d'un Avis de conformité.

5.1 Le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle de recherche: la procédure

L'autorisation administrative que sollicite le fabricant par le dépôt de cette présentation a pour objet principal de confier la nouvelle entité chimique à un chercheur compétent aux seules fins d'effectuer des essais sur l'être humain afin d'obtenir des données et des preuves relatives à l'innocuité, à la posologie et à l'efficacité du futur médicament. Ce dossier renfermera des renseignements complets sur la composition et la structure chimique du produit, la méthode de fabrication et les résultats d'épreuves effectuées chez les animaux, le protocole détaillé des essais cliniques envisagés ainsi que l'identité et les titres de compétence de tous les chercheurs. L'article C.08.005(1) du *Règlement sur les aliments et drogues* précise l'ensemble des conditions et des obligations que le fabricant et le chercheur doivent respecter. D'une part, le fabricant vérifiera, avant de mettre la nouvelle drogue à la disposition du chercheur, que celui-ci dispose des installations matérielles requises pour réaliser les essais cliniques et qu'il est en possession de toute la documentation scientifique pertinente relative à la nouvelle drogue. D'autre part, l'investigateur s'engagera à être la seule personne à lui distribuer la nouvelle entité chimique et à l'utiliser conformément au protocole de l'étude expérimentale. Il signalera immédiatement au

35. PDNR/INDS: Présentation de drogue nouvelle de recherche/Investigational New Drug Submission.

fabricant et au Directeur, si celui-ci le lui demande, toutes les réactions indésirables importantes observées pendant l'expérimentation clinique[36].

5.1.1 Un délai d'attente maximal de 60 jours

Le promoteur fera parvenir son dossier pour évaluation au «Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques». Jusqu'en 1987, celui-ci n'était pas tenu de respecter un délai maximal à l'intérieur duquel il devait se prononcer sur l'acceptation ou le rejet de la demande du fabricant. Mais devant l'insistance et les pressions des laboratoires pharmaceutiques qui se plaignaient des trop longs délais, le législateur fédéral adopta une nouvelle disposition réglementaire et imposa aux experts du Bureau l'obligation de rendre une décision dans les soixante jours suivant la date de dépôt de la présentation de drogue nouvelle de recherche. Si, au-delà de cette période, le Bureau n'a pas fait connaître sa position quant à l'acceptation ou au refus de la demande du fabricant, ce dernier est alors autorisé à commencer d'office les études cliniques.

5.1.2 Des rencontres préalablement prévues

Avant de soumettre une demande de «drogue nouvelle de recherche», le promoteur peut rencontrer les experts et évaluateurs de la Direction des produits thérapeutiques. Cette phase de consultations a «pour objet de permettre au promoteur [...] de discuter de tout sujet de préoccupation relatif au développement d'un médicament, de résoudre les points en litige et d'obtenir des conseils sur l'acceptabilité des études proposées»[37]. Ces discussions préliminaires au dépôt se traduisent par des présentations de drogues nouvelles mieux préparées, ainsi que par une accélération du processus d'approbation.

5.1.3 Un «Avis de non-satisfaction»

Dans le but de diminuer l'encombrement du nombre de dossiers de «présentation de drogue nouvelle de recherche», la DGPS exige que certains renseignements, comme ceux portant sur le protocole,

36. Art. C.08.005(1)e)(i), (ii) et (iii) du *Règlement sur les aliments et drogues*, précité, note 29.
37. SANTÉ CANADA, *Politique sur l'examen et l'approbation des essais cliniques* (mars 1997), nº de réf. min.: 97-002641, p. 3.

soient rédigés dans une forme détaillée alors que d'autres, par exemple, le résultat des données brutes *in vitro*, soient rapportés sous une forme abrégée[38]. Cette demande sera complétée par l'insertion d'un document (Certification de la présentation) qui attestera la véracité des renseignements contenus dans les résumés de section et de la synthèse globale. Cette certification est signée et authentifiée par le premier dirigeant du fabricant au Canada, le directeur médical ou scientifique du fabricant et l'agent autorisé du fabricant qui a préparé la certification ou une partie importante de celle-ci[39].

Après étude du dossier de présentation, la Direction des produits thérapeutiques émettra soit un «Avis de non-satisfaction» dans l'hypothèse où des lacunes ont été décelées et invitera le fabricant à les corriger, soit elle communiquera par courrier au fabricant une lettre dans laquelle elle n'exprime aucune objection à ce que les essais cliniques puissent commencer.

En cas d'arrêt prématuré d'un des essais (canadien ou international) portant sur un médicament pour lequel une demande de «présentation de drogue nouvelle de recherche» a été présentée au Canada, le fabricant doit en informer la Direction des produits thérapeutiques dans les plus brefs délais, mais au plus tard 15 jours après la date de l'arrêt de l'essai. Les raisons de cet arrêt et son impact sur les essais proposés ou en cours au Canada doivent être précisés.

5.2 Les essais cliniques

Au Canada, les essais cliniques sont plus souvent des projets coopératifs entrepris par plusieurs intervenants dont l'industrie pharmaceutique, des conseils de subvention à la recherche, les communautés médicale et d'éthique et le gouvernement fédéral. Quand le promoteur (généralement une entreprise pharmaceutique) veut effectuer des essais cliniques au Canada, il doit faire une demande auprès du ministère de la Santé. Dans sa demande, il doit présenter un Protocole qui expose les objectifs visés, les méthodes et les règles qui dicteront sa conduite lors des essais. «Il doit justifier que les risques potentiels liés au médicament valent la peine d'un essai clinique et que les patients ne seront pas exposés à des risques injustifiés»[40]. Une fois la demande approuvée, les chercheurs cliniques

38. *Id.*, art. C.08.005.1(2), (3) et (4).
39. *Ibid.*
40. SANTÉ CANADA, Feuillet de renseignements «Les essais cliniques», janvier 2000, p. 1, dans le communiqué «Le ministre annonce les modifications proposées aux règlements relatives aux essais cliniques» du 21 janvier 2000, nº 2000-11. La demande est également examinée par un comité d'éthique de la

désignés pour ces essais amorceront l'étude sous la supervision d'un comité de révision déontologique et la participation financière du promoteur.

Les essais en phase clinique ne débuteront que lorsque la Direction des produits thérapeutiques se sera déclarée satisfaite des résultats obtenus lors de l'étape préclinique[41]. Ces essais se répartissent en trois séquences de durée variable, dont les objectifs peuvent se chevaucher. Lors de la phase I, on orientera la recherche expérimentale en exploitant la pharmacologie alors que, pour les deux autres, l'accent sera mis sur des études thérapeutiques. Dans le premier cas, l'expérimentation sera menée sur des sujets volontaires sains et, exceptionnellement, sur des malades[42] alors qu'en phases II et III, les volontaires seront des sujets affectés de la maladie visée par le nouveau médicament.

5.2.1 La phase I et les sujets volontaires sains

Le nombre de sujets volontaires sains variera entre vingt et quatre-vingts candidats, habituellement rémunérés pour participer à l'étude. Certains groupes de personnes seront exclus, notamment les femmes enceintes, les enfants, les handicapés ainsi que les personnes atteintes de maladies organiques graves. Des raisons éthiques motivent une telle restriction. Les participants seront habituellement gardés en clinique pour une durée variable. Ils ne seront sous l'effet d'aucune médication et ne seront atteints d'aucune maladie qui pourrait potentiellement compliquer ou fausser l'interprétation des résultats. L'évaluation de la sécurité d'emploi du produit, c'est- à-dire son innocuité et sa tolérance, est l'objectif principal de cette phase. On cherchera à établir approximativement le seuil d'acceptabilité pour une prise unique et ce, à de multiples posologies. Ainsi, on fixera la «fenêtre thérapeutique» du nouveau médicament, soit la dose d'efficacité minimale et maximale du produit tout en étant thérapeutiquement efficace et sécuritaire.

---

recherche indépendant, tel qu'un comité d'étude hospitalier qui examine le ou les protocoles.

41. Au stade préclinique, les responsables du projet auront comme tâche de vérifier chez l'animal la toxicité de la substance ainsi que les conséquences résultant d'une utilisation prolongée qui entraînerait des maladies au niveau de la carcinogénèse, de la tétragénèse et de la mutagénèse. Consulter Directives de la direction des médicaments – *Essais précliniques de toxicité*, Ottawa, Santé et Bien-être social Canada, 1989, 86 pages.
42. Cela signifie que des sujets volontaires pourront être affectés d'une pathologie autre que celle visée par l'expérimentation.

L'action de la substance expérimentale sera comparée à celle d'un produit de référence[43] prescrit pour la même affection, s'il existe, ou à un placebo[44]. Des mesures objectives cliniques seront favorisées en recourant à des épreuves à double insu ou double aveugle[45]. Ce procédé est largement favorisé, éliminant ainsi les biais naturels (élément subjectif). Par une telle procédure, ni le médecin ni le sujet volontaire ne connaissent la médication administrée (la substance expérimentale, un placebo ou un produit de référence).

5.2.2 La phase II et les sujets volontaires malades

Cette deuxième phase est la séquence des essais contrôlés consacrés à l'investigation clinique. Ces expérimentations sont effectuées aux fins d'évaluer l'efficacité du médicament pour une ou des indications thérapeutiques spécifiques chez des patients atteints de la maladie ou de l'affection décrite dans le protocole. Le dosage le plus efficace à administrer aux patients sera recherché tout en identifiant les effets secondaires et les réactions de toxicité. Le degré de sécurité et d'efficacité du futur médicament chez l'homme se précise maintenant de plus en plus.

En phase II, les volontaires seront des sujets malades, parfois hospitalisés ou suivis en clinique. Les personnes qui se prêtent à ladite expérience seront affectées uniquement de la pathologie à laquelle le médicament est destiné. Ces essais s'effectueront habituellement sur un nombre de sujets variant entre 100 et 200[46] indivi-

43. L'article C.08.002.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* précise qu'un «produit de référence canadien» est notamment une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 et qui est commercialisé au Canada par son innovateur.
44. Un placebo est une préparation pharmaceutique qui a le même aspect que le produit expérimenté mais dépourvue de principe actif. Certains auteurs sont favorables à la prise de placebo pour un certain groupe de patients. Ils expliquent ce choix dû à la haute incidence des effets secondaires (environ 40-50 %) rapportés chez les sujets institutionnalisés impliqués dans de telles études. De cette manière, une évaluation plus exacte serait obtenue. Des données erronées qui pourraient être attribuées à l'étude seront alors minimisées.
45. Commentaire sur les avantages et les inconvénients de la méthode du simple et double aveugle, lire J.M. ROUZIOUX, *Les essais des nouveaux médicaments chez l'Homme*, coll. «Médecine légale et de toxicologie médicale», nº 103 (Paris, Masson, 1978), p. 31-34. Il résumera d'ailleurs assez bien ce qu'est la phase I, à la page 27: «La phase I est donc une étape de passage à l'homme, sans visée thérapeutique réelle, et qui permet essentiellement de cerner les éventuels problèmes toxiques ainsi que le sort du produit introduit dans l'organisme humain.»
46. Brenda S. COX, Thomas J. HYNDS et Richard A. GUARINO, «The Management of Clinical Studies» dans Richard A. GUARINO, *New Drug Approval Process*, vol. 30, (New York, Mercek Dekker, 1987, p. 202.

dus et feront appel à la technique des essais contrôlés[47]. Sur le plan de la procédure, l'expérimentation sera dirigée en double aveugle: un premier groupe recevra un placebo ou un produit de référence et le second, la substance active à l'étude, le tout à l'insu du chercheur et des sujets volontaires malades.

C'est à la fin de cette étape que la décision de poursuivre les recherches ou non sur le nouveau produit sera prise. Les résultats relatifs à l'innocuité et à l'efficacité du nouveau composé révéleront lors de cette seconde phase clinique si celui-ci possède ou non une véritable activité thérapeutique.

5.2.3 La phase III ou le prolongement de l'expérimentation

En réalité, cette troisième phase n'est que la prolongation de la phase précédente. Ces essais interviennent une fois que sont recueillies les premières preuves de l'efficacité du produit soumis à l'expérimentation. Celle-ci s'effectue sur une grande échelle dont le but est de prévoir maintenant les conséquences sur une plus grande population. Le nombre de participants volontaires peut atteindre jusqu'à plusieurs milliers d'individus. Habituellement, ce futur produit est administré à des malades non hospitalisés. L'échantillonnage des sujets volontaires est réparti parmi une population non homogène, c'est-à-dire que le futur médicament est distribué tant chez des sujets atteints de la pathologie visée par cette étude que chez des volontaires traités pour d'autres affections.

Si toutes les études et résultats s'avèrent positifs, le fabricant demandera alors un Avis de conformité pour commercialiser son médicament.

L'expérimentation d'un nouveau médicament par un laboratoire pharmaceutique a pour finalité la cueillette de données et de résultats relatifs à l'innocuité et l'efficacité de la nouvelle entité chimique. La DGPS est l'organe responsable qui édicte les conditions dans lesquelles les essais cliniques seront faits afin de protéger la vie et l'intégrité physique et mentale des sujets volontaires participants à l'expérimentation. En vertu de l'article C.08.005 du *Règlement sur les aliments et drogues*, elle requiert du fabricant la présentation d'un protocole détaillé avant d'autoriser celui-ci à remettre la substance à un chercheur[48] compétent ou investigateur. Elle exige en

47. Les essais sont dits contrôlés dans la mesure où les paramètres biologiques et physiologiques sont surveillés.
48. Un «chercheur compétent» est défini dans la directive «Recherche clinique» comme étant un médecin inscrit à l'une des dix corporations provinciales de médecins.

plus que le promoteur[49] l'ait soumis au préalable pour approbation à un comité d'éthique de la recherche, conformément aux *Lignes directrices* émises par le Conseil de recherches médicales du Canada.

Quant au consentement exprimé par les volontaires, celui-ci doit avoir été donné à chacune des phases cliniques; il doit être libre et éclairé. Toute personne qui exprime sa volonté de participer à une expérience biomédicale non thérapeutique doit également posséder la capacité juridique. Le Code civil québécois, depuis la nouvelle codification de 1994, prévoit, à son article 21, qu'«un mineur ou un majeur inapte [ne peut participer] à une expérimentation qu'en l'absence de risque sérieux pour sa santé et d'opposition de sa part s'il comprend la nature et les conséquences de l'acte; le consentement du titulaire de l'autorité parentale ou du mandataire, tuteur ou curateur est nécessaire».

Le consentement obtenu en début d'expérimentation doit-il être maintenu pendant toute la durée de l'essai? En d'autres termes, si des conditions du protocole devaient être modifiées pendant la poursuite des essais cliniques, il faudra considérer le consentement initial comme caduc et requérir une nouvelle expression de la volonté du sujet en lui expliquant toutes les nouvelles implications. Néanmoins, malgré l'accord donné au départ par le sujet volontaire, celui-ci peut en tout temps mettre fin à sa participation et se retirer de l'expérience, quel que soit le motif de sa décision.

5.3 Le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle

En 1997[50], le ministère fédéral a adopté et publié un document relatif à sa politique de gestion des présentations de drogues nouvelles afin d'informer, d'une façon encore plus précise, les déposants des exigences administratives auxquelles ces derniers seront confrontés. Ce document se veut avant tout un outil, une aide dans le but d'améliorer la qualité des présentations et diminuer ainsi le délai d'attente

49. Le terme «promoteur» se réfère à la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche. Aux termes de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application, c'est le fabricant qui assume ce rôle. Le promoteur est responsable de la conception et de la conduite d'études cliniques éthiques et valables sur le plan scientifique des drogues nouvelles.
50. Lire le document de SANTÉ CANADA, «Les politiques de la Direction des produits thérapeutiques; Gestion des présentations de drogues», août 1997 (référence ministérielle: 97-024136). Le directeur général de la Direction des produits thérapeutiques, Dann M. Michols, y précisait dans cette publication un de ses objectifs qui était celui de respecter «la norme internationalement reconnue (1995) de deux ans pour les autorisations de mise sur le marché (avis de conformité)».

avant de connaître la décision finale des instances gouvernementales. Cette politique de gestion s'applique à tous les types de présentations, notamment aux dossiers de:

i. présentation de drogue nouvelle de recherche;

ii. présentation de drogue nouvelle;

iii. présentation abrégée de drogue nouvelle;

iv. supplément à une présentation de drogue nouvelle;

v. demande d'identification numérique de drogue;

vi. demande de certificats d'inscription.

5.3.1 L'objectif

Le but d'une telle demande de «présentation de drogue nouvelle» est d'obtenir l'approbation de la *Direction des produits thérapeutiques* de mettre une drogue nouvelle sur le marché. Au niveau de cette seconde étape, les essais cliniques devront avoir révélé suffisamment de données et de résultats positifs quant à l'innocuité, l'efficacité et la posologie du nouveau médicament pour que ce dernier soit maintenant vendu au Canada sans crainte. Cette autorisation est caractérisée par l'émission d'un *Avis de conformité*. Ce n'est qu'après avoir subi les épreuves d'évaluation imposées par la Loi que cette présentation de drogue nouvelle pourra être jugée recevable, d'une part et cet Avis de conformité délivré au promoteur, d'autre part.

5.3.2 Le dépôt des renseignements et l'examen préliminaire des documents

Le promoteur fait parvenir ses renseignements et documents à la *Division des politiques sur les présentations et renseignements.* Un numéro de contrôle est attribué aux renseignements et aux documents initiaux. Cette Division s'efforce de faire parvenir aux bureaux responsables de l'évaluation de la Direction des produits thérapeutiques tous les documents et renseignements dans les dix jours suivant leur réception.

Le Bureau d'évaluation des produits pharmaceutiques (si cela porte sur un médicament) effectue alors un premier examen préliminaire des renseignements et documents initiaux afin d'apprécier, à

la face même du dossier, leur recevabilité, c'est-à-dire s'ils sont suffisamment complets pour satisfaire et répondre aux objectifs visés.

5.3.2.1 Acceptation du dépôt du dossier de présentation

Le Bureau responsable de l'évaluation doit s'efforcer d'effectuer, dans les 45 jours suivant la réception, cet examen préliminaire des documents initiaux pour une présentation de drogue nouvelle (PDN)[51] et de 7 jours seulement pour une demande de présentation de drogue nouvelle de recherche (PDNR)[52].

Après cet examen, si les documents déposés par le promoteur sont jugés complets et rédigés selon les exigences imposées par la Direction des produits thérapeutiques, ils seront alors acceptés, retenus aux fins d'évaluation[53] et étudiés, comme il se doit, dans le cadre d'une «Présentation de drogue».

5.3.2.2 Émission d'un Avis d'insuffisance et Lettre de rejet

Au cours de l'examen préliminaire, il peut arriver que les experts décèlent des insuffisances ou des lacunes dans les renseignements et documents initiaux déposés par le promoteur. Dans un tel cas, un Avis d'insuffisance[54] lui sera transmis afin qu'il puisse y apporter les correctifs qui s'imposent. Le fabricant pharmaceutique ou toute autre personne intervenant à titre de promoteur a l'obligation de fournir les renseignements demandés dans un délai de 45 jours civils de la requête du Bureau. Dans l'hypothèse du non-respect de ce délai ou à la suite d'un dépôt, dans les temps impartis, de renseignements incomplets ou jugés insuffisants, tous les documents initiaux préalablement déposés seront alors réputés rejetés et retournés au promoteur à ses frais. La *Direction des produits thérapeutiques* lui fera parvenir alors une lettre de rejet. Les conséquences d'une telle lettre sont relativement importantes car, dans

51. Ce délai est valable également pour les demandes de SPDN (Supplément à une présentation de drogue nouvelle), de PADN (Présentation abrégée de drogue nouvelle), de SPADN (Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle) ainsi que pour les requêtes de DIN (Demande d'identification numérique de drogue) et de GP (Demande de certificat d'inscription).
52. Cette période de 7 jours s'applique aussi pour les demandes de PM (Préavis de modification) et de PMGP (Préavis de modification concernant les certificats d'inscription).
53. Cette étape relative à l'évaluation des présentations est étudiée au 5.3.4 «L'évaluation du dossier».
54. À titre d'exemple, toute présentation faisant référence à des analyses provisoires des données dans les études de base seront alors considérées comme insuffisantes lors de l'examen préliminaire.

l'éventualité d'une nouvelle présentation de ce dossier à une date ultérieure, les documents seront considérés comme nouveaux et l'étude de cette présentation commencera par un examen préliminaire.

5.3.3 Procédure d'appel

Une procédure d'appel est prévue à la suite d'une décision de rejet de la part de la *Direction des produits thérapeutiques* lors de l'examen préliminaire[55]. L'objet de cet appel est de permettre aux parties d'exposer leurs différends et de discuter des sujets controversés et litigieux, souvent techniques et complexes. L'appel doit être fondé exclusivement sur les mêmes documents et renseignements que ceux sur lesquels a porté la décision initiale. Il y a deux niveaux d'appel: le premier sera entendu par le directeur du Bureau, le second, par le directeur général et un comité d'appel *ad hoc*.

5.3.3.1 Le premier palier d'appel: le directeur du Bureau

Le promoteur aura l'obligation d'aviser par écrit le directeur du Bureau de son intention d'appeler de la décision, c'est-à-dire à la Division des politiques et des renseignements, dans un délai de 30 jours qui suivent la réception de la lettre l'informant de la décision de la Direction des produits thérapeutiques. Le promoteur aura par la suite une période de 60 jours pour développer et soutenir sa position dans un document le plus complet possible. Il a la possibilité durant cette procédure d'appel de rencontrer, s'il le désire, des experts du Bureau. Le directeur du Bureau informera, par écrit, le promoteur du résultat de son appel dans un délai qui aura été fixé à compter de la réception des renseignements fournis par le promoteur ou de la date de la rencontre, si elle a lieu. Ce délai variera selon l'objet de l'appel et le type de présentation. Dans le cadre d'une décision émise lors de l'examen préliminaire, le délai sera de 45 jours quel que soit le type de présentation.

5.3.3.2 Le deuxième palier d'appel: le directeur général et un comité d'appel

Seules les décisions qui confirment le maintien des lettres de rejet ou de retrait sont susceptibles de faire l'objet d'un second appel au directeur général, le promoteur étant insatisfait de la décision

55. Appel d'une décision administrative également dans les cas suivants, et c'est toujours la même procédure qui s'applique: émission d'un avis de non-satisfaction, d'un avis d'insuffisance ou d'un avis de non-conformité.

rendue par le directeur du Bureau. Dans un délai de 30 jours suivant la date de la décision du directeur du Bureau, le promoteur avertira le directeur général, c'est-à-dire la Division des politiques sur les présentations et sur les renseignements, et indiquera les noms et titre de la personne désignée pour siéger au sein du Comité d'appel. Celui-ci sera formé des membres nommés conjointement par le promoteur et le directeur général de la façon suivante:

– un membre nommé par le promoteur,

– un membre nommé par le directeur dudit Bureau concerné,

– un membre nommé par le directeur général approprié, dont l'un, si possible, sera membre d'un comité consultatif d'experts et présidera le comité d'experts.

Dans le but d'éviter tout conflit d'intérêts et davantage dans un souci de transparence, il est bien entendu que toute personne ayant participé auparavant à une ou des décisions relatives à la présentation sera écartée de la formation du comité d'appel. La recommandation formulée par le Comité sera fondée sur les données déjà fournies au directeur du Bureau et reproduites dans le rapport du directeur du bureau. Pour être recevable, cette recommandation présentée au directeur général doit recevoir l'aval d'au moins deux des trois membres du comité.

Le directeur général examinera la recommandation du comité d'appel et informera par la suite le promoteur de sa décision dans les 14 jours suivant la réception de la recommandation du comité.

Si la décision rendue au terme de cette procédure d'appel est en faveur du promoteur, le processus d'examen se poursuivra et la présentation sera placée sur une liste d'attente, comme si aucun appel n'avait été enregistré. En cas de décision défavorable pour le promoteur, la présentation sera jugée irrecevable. Par contre, cela n'empêche pas le promoteur, s'il le désire, de saisir ultérieurement la Direction des produits thérapeutiques afin de soumettre un nouveau dossier de Présentation, après avoir apporté évidemment toutes les modifications nécessaires.

5.3.4 L'évaluation du dossier

L'évaluation et l'analyse du dossier proprement dit porteront sur le contenu et la qualité des renseignements «sollicités» et «non

sollicités». Selon la qualité des informations déposées par le promoteur, le Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques émettra, selon le cas, trois différents Avis.

5.3.4.1 Les renseignements sollicités[56]

Lorsque l'évaluation de la présentation ne pourra commencer avant la date fixée par les normes de la Direction des produits thérapeutiques, le promoteur recevra du *Bureau de l'évaluation des produits thérapeutiques* un Avis de mise à jour de sa présentation. Ainsi le fabricant a la possibilité d'ajouter ou de retirer des renseignements à sa présentation initiale. Dès qu'il reçoit cet Avis, le promoteur a un délai de 30 jours pour informer le Directeur du Bureau qu'il a l'intention de mettre à jour sa présentation. Pour soumettre une présentation modifiée, il bénéficiera d'une période de 60 jours supplémentaires à compter de la date où la direction des produits thérapeutiques aura été informée de ses intentions. S'il se prévaut de ce droit de modifier le dossier de présentation, le fabricant aura alors l'opportunité de présenter des renseignements relatifs à de nouvelles formes posologiques, de nouvelles concentrations ou de nouvelles indications thérapeutiques. La date d'évaluation sera fixée une fois que la réponse à l'avis de mise à jour aura été examinée et acceptée aux fins d'évaluation. Dans le cas contraire, si le promoteur ne répond pas à l'Avis de mise à jour dans les 30 jours ou s'il répond qu'il n'entend pas procéder à une mise à jour de son dossier, une date d'évaluation sera fixée.

5.3.4.2 Un Avis d'insuffisance (ADI)[57]

Si des insuffisances ou des omissions importantes empêchant la poursuite de l'évaluation sont observées pendant l'examen préliminaire d'une présentation, le directeur du bureau concerné délivrera un Avis d'insuffisance (ADI). La différence entre l'émission d'un «ANC» et celui d'un «ADI» se situe dans le temps: un Avis d'insuffisance est transmis au promoteur lorsque l'évaluation de la présentation n'est pas encore terminée alors que l'étude du dossier de présentation par la Direction est close au moment de l'envoi d'un Avis de non-conformité. La Direction des produits thérapeutiques

56. Par «renseignement sollicité», on entend tout document, information, donnée, renseignement fournis par le promoteur et exigés par la Direction des programmes thérapeutiques (par exemple, le Bureau des produits thérapeutiques) afin que cette dernière soit en mesure d'évaluer et d'analyser la demande de présentation de drogue nouvelle.
57. *Supra,* note 1.

émet, en principe, peu d'ADI préférant opter davantage pour la voie de la discussion en quérant tout d'abord des précisions plutôt que de le faire par un *ANC*, notamment dans les dossiers de grande importance.

Un seul ADI sera émis par présentation. L'examen préliminaire de la présentation sera interrompu dès l'envoi d'un ADI (avis d'insuffisance) au promoteur et ce dernier disposera alors d'une période de 90 jours pour transmettre les renseignements exigés[58]. Le promoteur devra y joindre, en plus des renseignements révisés et modifiés, copie de l'Avis d'insuffisance. Les nouvelles informations transmises doivent être formulées sous la forme de questions et de réponses avec renvoi aux volumes de remplacement[59], le cas échéant.

Si, durant l'examen préliminaire, des renseignements et des documents contiennent des données non sollicitées, s'avèrent incomplets ou insuffisants, la réponse fournie à la suite d'un Avis d'insuffisance sera rejetée et la présentation considérée alors comme retirée. Dans ce dernier cas de figure, la Direction des produits thérapeutiques émettra une lettre de retrait[60]. Il faut préciser qu'un appel est prévu si le promoteur conteste l'émission d'un Avis d'insuffisance ou d'une lettre de retrait[61]. Néanmoins, cela ne porte pas préjudice au fabricant s'il désire plus tard soumettre un nouveau dépôt de présentation portant sur la même entité chimique ou produit nouveau.

5.3.4.3 Un Avis de non-conformité (ANC)

Un Avis de non-conformité sera délivré, à la fin de l'examen complet d'une présentation, s'il est établi que la présentation est insuffisante ou incomplète selon les exigences du *Règlement sur les*

58. Ce délai de 90 jours est valable également dans les cas suivants: les suppléments de présentation de drogue nouvelle (SPDN), les présentations abrégées de drogues nouvelles (PADN) et les suppléments de présentations abrégées de drogues nouvelles (SPADN). Par contre, il est réduit de moitié pour les demandes d'identification numérique et de numéro GP (Grand Public). Enfin, ce délai de 90 jours reste variable dans la mesure où les deux parties fixent un autre délai d'un commun accord.
59. Une demande de présentation de drogue nouvelle de recherche est comprise dans un document divisé en cinq parties ou volumes, de couleur différente, chacun d'eux renfermant un domaine particulier d'informations.
60. Une lettre de retrait sera également émise par la Direction des produits thérapeutiques lorsque le promoteur ne transmet pas les renseignements dans les délais impartis.
61. Cette procédure d'appel, en deux temps, est la même que celle prévue lorsqu'il y a contestation d'une émission d'une lettre de rejet.

aliments et drogues. Toutes les lacunes, de nature technique, administrative ou pharmaceutique, observées lors de l'examen seront précisées. Dès lors, les mêmes délais que ceux retenus lors de l'émission d'un Avis d'insuffisance s'appliqueront[62]. Si la réponse fournie par le promoteur à la suite d'un avis de non-conformité est jugée irrecevable (non-respect du délai de 90 jours, informations transmises jugées incomplètes ou insuffisantes), une lettre de retrait sera alors communiquée par la Direction des produits thérapeutiques au promoteur. Les conséquences d'une lettre de retrait sont identiques à celles retenues quand une lettre de rejet ou un Avis d'insuffisance sont rédigés: procédure d'appel prévue en deux étapes ou possibilité d'un nouveau dépôt de la présentation.

Afin d'éviter tout soupçon, partialité ou manque de transparence imputée à la Direction des produits thérapeutiques et à ses évaluateurs, le promoteur peut réclamer auprès de celle-ci qu'on lui communique le ou les rapports rédigé(s) par ses agents à la suite de l'un quelconque de ces Avis (ADI, ANC, ANS[63], AC[64]).

5.3.4.4 Les renseignements non sollicités[65]

Ces renseignements non sollicités sont divers et concernent les secteurs les plus variés, notamment les points suivants:

i. *Des données finales:* Lorsqu'une directive canadienne émise par le ministère de la Santé autorise que des données provisoires puissent être déposées lors du dépôt de la présentation, l'analyse des données finales sera réalisée à condition

62. *Supra*, note 58.
63. ANS: Avis de non-satisfaction émis lorsque des insuffisances sont identifiées lors de l'évaluation d'une «Présentation de drogue nouvelle de recherche».
64. AC: Avis de conformité.
65. Par «renseignement non sollicité», on entend tout document renfermant des données sur l'innocuité du nouveau médicament (*safety data*) ou fournissant des informations sur l'existence de réactions secondaires (*adverse reactions*) provoquées par la prise de cette nouvelle entité chimique. La Direction des produits thérapeutiques considère que ces renseignements devraient davantage être déposés lors d'une demande de supplément de présentation de drogue nouvelle. Ces documents alourdissent en quelque sorte le dossier originel car trop souvent ils ne se rapportent pas directement à la demande déposée par le fabricant (appelé le promoteur). Actuellement, la Direction des produits thérapeutiques gère ce genre de renseignements en recourant à la procédure prévue dans la Directive intitulée: «Politique de gestion de présentations de drogues nouvelles». À titre d'exemple, pour que ces études complémentaires non sollicitées soient recevables auprès du Bureau d'évaluation compétent, il faut que le fabricant ait mentionné dans sa demande que de tels renseignements seront fournis et déposés ultérieurement.

qu'elles soient déposées dans les 180 jours de la réception dudit dépôt.

ii. *Des données d'innocuité:* Le promoteur est fortement invité à présenter en tout temps des renseignements non sollicités «sur des études animales ou des expériences cliniques susceptibles d'améliorer la sûreté d'emploi du produit par des modifications au libellé des parties de la monographie thérapeutique traitant des contre-indications, des mises en garde, des précautions d'emploi et des réactions indésirables»[66]. De tels rapports d'études d'innocuité seront recevables au plus tard dans les 180 jours de la réception de la présentation à condition que l'existence de ces études ait été mentionnée au moment du dépôt.

iii. *Des renseignements d'organisme de réglementation étrangers:* ce peut être aussi bien des rapports d'évaluation que de la correspondance provenant d'organismes de réglementation étrangers. Dans le premier cas, ces rapports de source étrangère doivent être soumis dans les 120 jours de la réception du dossier de présentation original. Au-delà de ce délai, ils seront refusés. Quant aux rapports d'experts préparés pour ou par le promoteur, ils seront obligatoirement déposés lors du dépôt du dossier. Dans le second cas, le promoteur peut, en tout temps, déposer des copies (et non un résumé) de la correspondance établie entre lui et d'autres organismes de réglementation.

iv. *Modification du nom du promoteur ou de celui du produit:* Le promoteur soumettra à la Division des politiques sur les présentations et renseignements une lettre dans laquelle il précisera la nature du changement.

5.3.5 Le nouveau dépôt d'une présentation de drogue nouvelle

Le promoteur peut décider de présenter un nouveau dossier suite à l'annulation, de sa propre initiative, d'annuler sa première présentation. Par contre, une telle décision s'imposera lorsque la Direction des produits thérapeutiques lui aura signifié une lettre de retrait[67]. Une procédure est néanmoins prévue lors d'un nouveau dépôt.

---

66. *Supra*, note 50.
67. Une lettre de retrait est émise dans trois circonstances précises: si la réponse à un ADI ou ANC n'est pas reçue dans les délais prévus ou n'a jamais été envoyée à la Direction des produits thérapeutiques; si la réponse s'avère insuffisante

Si celui-ci intervient dans les cinq ans suivant l'émission d'une lettre de retrait consécutive à un ANC, le promoteur peut, s'il le souhaite, soumettre uniquement les documents et renseignements ayant trait aux insuffisances précisées dans l'ANC ou dans la lettre de retrait. Il certifiera qu'aucune modification n'est intervenue tant au niveau du matériel que des renseignements depuis cette période. Dans le but d'accroître l'efficacité et la célérité du processus d'examen, le promoteur est invité à indiquer les renseignements nouveaux et les renseignements initiaux soumis de nouveau. Une synthèse globale[68] complète et comportant les renvois pertinents sera exigée pour toutes les présentations faisant l'objet d'un nouveau dépôt.

Lorsqu'un nouveau dépôt intervient cinq ans après le retrait relatif à un ANC ou à la suite de l' annulation d'une présentation par le promoteur lui-même[69], il doit alors soumettre à nouveau tous les documents dans sa présentation. Les renvois ne sont pas acceptables.

5.3.6 L'émission d'un Avis de conformité

La Direction des produits thérapeutiques, à la suite d'un dépôt de «présentation de drogue nouvelle», rendra une décision. Il pourra octroyer un Avis de conformité (art. C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*) ou rejeter la demande par l'émission d'un Avis de non-conformité (voir paragraphe ci-dessus).

L'Avis de conformité est une autorisation administrative émise au nom du ministre, qui permet la commercialisation du médicament pour une période indéfinie. Le fabricant a l'obligation de maintenir des registres dans lesquels seront consignées toutes informations pertinentes au sujet de ce produit. Une fois l'an, le fabricant doit fournir à la Direction des produits thérapeutiques un rapport sur ce nouveau médicament. Le non-respect du maintien de ces

ou incomplète lors de l'examen préliminaire; enfin, si la présentation est encore jugée insuffisante après acceptation et examen des données soumises en réponse à un ADI ou un ANC.

68. Les renseignements, de niveau 2 ou 3, déterminés selon *la Politique sur les modifications apportées aux drogues nouvelles*, doivent également être inclus dans un nouveau dépôt d'une présentation et figurer dans les sections appropriées de la présentation. Le promoteur doit fournir un résumé des changements de niveau 2 ou 3 qui ont été apportés, avec les renvois aux données justificatives de la présentation.
69. C'est le cas également des présentations retirées à la suite d'un ADI.

registres ou le retard de fournir les renseignements requis par le Directeur peut entraîner des sanctions allant jusqu'à l'interdiction de vendre la nouvelle drogue (C.08.007 et 08.008 du Règlement). Un avis de conformité pourrait être également suspendu lorsque de nouvelles preuves obtenues démontrent que le nouveau médicament n'est ni sécuritaire, ni efficace pour l'usage proposé dans la présentation de drogue nouvelle.

6. Conclusion générale

La commercialisation du médicament ne constitue pas la fin des recherches cliniques du produit bien qu'il ait été soigneusement évalué depuis plusieurs années. Au contraire, le fabricant exercera une plus grande vigilance du fait que la distribution s'effectue alors sur une population non sélective et sans surveillance d'une équipe de chercheurs. Deux orientations se dessinent lors de cette phase de «post-commercialisation»: d'une part, la poursuite des études sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du nouveau médicament et, d'autre part, la surveillance après la mise sur le marché qui correspond à la pharmacovigilance. Les études «pré-commerciales» n'ont certes pas permis de prévoir et d'explorer toutes les indications thérapeutiques de cette nouvelle substance ni de déceler toutes les réactions secondaires.

Il arrivera que le fabricant pharmaceutique désire procéder à d'autres analyses cliniques pour évaluer le médicament sous d'autres formes galéniques, sous d'autres posologies ou des durées de traitement modifiées. Dans un tel cas de figure, il requerra alors une autorisation auprès de la DGPS en déposant une demande de «supplément à une présentation de drogue nouvelle» pour réaliser ces nouveaux essais.

Quant au deuxième volet rattaché à la phase de post-commercialisation, la pharmacovigilance, elle ne fait pas l'objet, au Canada, d'une organisation scientifique et administrative adéquate qui réponde aux attentes de ceux qui souhaitent un contrôle rigoureux du médicament après sa mise sur le marché. Au Canada, il n'existe aucune disposition obligatoire en vertu de laquelle les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de déclarer ou de rapporter un nouvel effet secondaire toxique ou non. Le contrôle actuel des effets secondaires est très limité. Selon l'article C.08.007g) du *Règlement sur les aliments et drogues*, seul le fabricant est tenu de consigner dans des registres «tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu». Ces informations sont transmises au

Directeur au plus tard dans les 15 jours suivant la date d'inscription de l'événement dans les dossiers et registres du laboratoire pharmaceutique.

Deux remarques s'imposent: ce contrôle ne s'exerce actuellement qu'à l'égard des drogues nouvelles, d'une part, et seuls les fabricants sont obligatoirement interpellés, d'autre part.

Aujourd'hui, en l'absence d'un Centre national de pharmacovigilance, c'est le Bureau de la surveillance des médicaments (BSM) de la Direction des produits thérapeutiques qui assume ce rôle. L'une de ces principales fonctions consiste à gérer les activités de surveillance post-commercialisation visant à évaluer les risques et les avantages des médicaments mis sur le marché.