



Protéger notre santé :

Les nouveaux enjeux

Action pour la protection de la santé des femmes
en collaboration avec *D.E.S. Action Canada*

Qui en profite?

L'harmonisation internationale de la réglementation des nouveaux médicaments

Le public est en droit de s'attendre à ce que tous les nouveaux médicaments soient complètement évalués et que les plus hauts critères de sécurité soient atteints. Les citoyens s'en remettent aux législateurs du gouvernement pour établir des normes d'approbation des médicaments qui protègent l'intérêt public. Cette brochure explique comment les pressions pour réduire le processus d'approbation des médicaments dans les trois plus grands marchés pharmaceutiques du monde ne tiennent pas compte des besoins spécifiques des femmes. De plus, elle explique aussi en quoi cette volonté d'harmoniser pourrait compromettre l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments et mettre en péril l'accès à des médicaments de prix abordable.

Depuis les douze dernières années, un organisme formé de l'industrie pharmaceutique et du gouvernement, organisme nommé *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements (ICH)* travaille à combiner les protocoles d'approbation des nouveaux produits pharmaceutiques d'Europe, des États-Unis et du Japon pour en dégager des normes communes.

Bien que n'ayant pas droit de vote, Santé Canada a collaboré avec l'ICH et s'est déclaré partisan du principe d'harmonisation. Jusqu'à présent Santé Canada a adopté la majorité des directives de l'ICH relatives aux changements de la réglementation¹. Cela, sans débat public, ni au Parlement, ni ailleurs.

Les directives de l'ICH auront un impact direct sur les normes de sécurité utilisées par Santé Canada dans l'approbation des nouveaux médicaments et, peut être, un autre impact sur l'accessibilité aux médicaments moins coûteux.

L'ICH et les femmes

La présente brochure décrit le processus de travail de l'ICH en mettant l'accent sur les modifications à la réglementation des médicaments qui risquent d'avoir un effet négatif sur la sécurité des produits. Plus spécialement, elle examine comment les changements des normes concernant la vérification des médicaments proposés par l'ICH pourraient toucher les femmes. Les propositions de l'ICH ignorent complètement le besoin de lignes directrices adaptées à la participation des femmes aux recherches cliniques. Pourtant, les femmes consomment plus de médicaments que les hommes et sont plus vulnérables à plusieurs points de vue. Elles ont été touchées de manière inéquitable et disproportionnée par quelques unes des plus grandes tragédies médicamenteuses de l'histoire, tragédies qui auraient pu être évitées avec une meilleure réglementation. L'exemple du D.E.S. (diéthylstilbestrol) est décrit à la fin de cette brochure. Aujourd'hui encore, les femmes demeurent toujours majoritairement touchées : des dix médicaments d'ordonnance retirés pour raisons de sécurité du marché américain entre 1997 et 2001, huit concernaient davantage les femmes que les hommes – la moitié parce que plus de femmes en ont pris, l'autre moitié en raison de la vulnérabilité accrue aux effets nocifs des médicaments chez les femmes².

Les membres de l'ICH

Le port d'attache de l'ICH se trouve en Suisse à l'*International Federation of Pharmaceutical Manufacturer's Association* (IFPMA). Les membres participants de l'ICH – les seuls ayant droit de vote – sont les trois associations de compagnies pharmaceutiques représentant l'industrie aux États-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon ainsi que les trois agences gouvernementales des pays respectifs. Il s'agit des trois plus grands marchés de l'industrie pharmaceutique au monde – près de 80% du marché mondial au total – qui sont hôtes des plus grandes compagnies pharmaceutiques au monde. Pour plus d'information sur l'ICH, consulter le site www.ifpma.org/ich1.html.

Peu de temps après la fondation de l'*International Conference on Harmonisation* en 1990, des représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de l'*European Free Trade Area* et de Santé Canada se sont joints à l'organisme en tant qu'observateurs sans droit de vote. Il n'y a aucune représentation directe des compagnies ou agences gouvernementales des pays en voie de développement, des groupes de défense en santé publique, de la communauté médicale élargie ou de l'industrie des médicaments génériques qui fabrique les médicaments d'ordonnance suite à l'expiration des brevets protégeant les médicaments de marque.

Pourquoi l'ICH a-t-il été mis en place ?

Batailles commerciales. Les initiatives commerciales sont au centre de la mise en place de l'ICH. Au milieu des années 1980, les États-Unis et le Japon ont amorcé des discussions commerciales afin d'ouvrir le marché japonais aux médicaments américains. La Commission européenne a réagi en renforçant sa volonté d'établir des normes uniques pour l'Union européenne pour l'approbation des médicaments dans le but d'être compétitifs avec le Japon et les États-Unis dans les négociations commerciales internationales. L'IFPMA a réagi à ces stratégies commerciales en organisant des rencontres conjointes avec les trois pays.

L'accélération de l'approbation des produits. Le moteur de l'ICH est l'industrie pharmaceutique. Avant l'ICH, une compagnie multinationale devait mener plusieurs types de recherches et se soumettre à différentes réglementations gouvernementales afin d'obtenir l'approbation des nouveaux médicaments pour usage clinique dans différents pays. L'industrie souhaitait réduire ce processus afin de diminuer les coûts de développement des médicaments et de réduire les délais précédant la mise en marché des produits. Ces modifications permettraient aux compagnies pharmaceutiques de récolter plus de profits avec chaque nouveau médicament car le délai de protection qui prend place dans la phase de pré-marketing serait ainsi écourté. Il faut savoir, en effet, que la période de protection allouée par le brevet est calculée à partir du moment où la compagnie fait la demande de brevet. Ainsi, plus vite le médicament peut être mis sur le marché, plus la période d'exclusivité de la vente du produit est longue.

L'ICH est avantageux pour les compagnies pharmaceutiques qui fabriquent les médicaments de marque. Pour introduire les médicaments sur le marché le plus rapidement possible, de la façon la moins coûteuse possible et dans le plus grand nombre de pays possibles, l'industrie pharmaceutique attend que l'ICH :

- accepte un ensemble unique de règles scientifiques pour les essais cliniques ;
- réduise le nombre de sujets requis lors des évaluations des produits sur les animaux de laboratoire et les êtres humains (diminuant ainsi les coûts) ;
- établisse un seul ensemble de normes pour la fabrication de nouveaux médicaments ;
- garantisse l'application similaire des étapes d'approbation des médicaments dans tous les pays ;
- garantisse que les découvertes scientifiques d'un pays membre soient reconnues par tous les autres pays (avec quelques exceptions pour des populations particulières).

Toutes ces mesures devraient favoriser une mise en marché plus rapide des médicaments. Personne ne s'opposerait à l'idée de doubler inutilement les recherches. Cependant, lorsqu'il est question de tourner les coins ronds et de raccourcir les délais, c'est une autre histoire. La vitesse de l'approbation des médicaments n'est pas la préoccupation première du public. Ce qui importe davantage, c'est la protection de la santé publique grâce à de nouveaux médicaments dont l'innocuité a été démontrée et le développement de nouveaux produits

correspondant à des besoins réels. Si la création de l'ICH mène à des compromis en matière de normes de sécurité par une « course à l'harmonisation » fondée sur les normes les moins élevées, il y a de quoi s'inquiéter.

Inquiétudes au sujet des directives de l'ICH

Il n'est pas possible de commenter en détail toutes les recommandations de l'ICH dans cette brochure. C'est pourquoi l'accent sera mis sur celles qui ont soulevé les plus grandes inquiétudes pour la sécurité du public et pour la santé des femmes.

Le but premier de l'ICH est la volonté de lancer plus rapidement les médicaments sur le marché. Du point de vue santé publique, cette volonté n'avantage pas le consommateur, à moins que le nouveau médicament lancé soit une innovation qui corresponde à des besoins véritablement non comblés en matière de santé. Par exemple, un médicament qui traiterait une maladie menaçant la vie, qui serait jusqu'alors sans traitement ou avec un traitement inefficace. À l'exception de cette figure de cas, il y a d'énormes désavantages pour la sécurité dans le fait de précipiter sur le marché des médicaments qui dédoublent ceux déjà disponibles ou des médicaments nouveaux qui constituent une faible avancée au plan médical (ex : nouveaux médicaments pour la grippe ayant une efficacité secondaire sur les symptômes).

Précipiter la venue de tels médicaments sur le marché peut entraîner de la confusion et gonfler le nombre d'ordonnances médicales, alors que les compagnies sont en compétition féroce ou créent une pression pour stimuler la demande. Cela peut compromettre la sécurité (parce que le profil d'innocuité du médicament est incomplet), mener à une augmentation des coûts (car les nouveaux médicaments sont toujours plus chers que les

Le rôle du Canada au sein de l'ICH :

- Le Canada ne représente que deux pour cent du marché pharmaceutique mondial et n'a pas joué un rôle important dans les différentes initiatives commerciales qui ont engendré l'ICH.
- Le Canada s'est joint à l'ICH peu de temps après sa fondation et est le seul pays unique ayant le statut d'observateur (sans droit de vote). Cela accorde aux canadiens une certaine influence mais aucun pouvoir décisionnel (la zone de libre-échange européenne, qui possède également ce statut, représente un groupe de pays non membres de l'Union Européenne).
- La Direction des produits thérapeutiques est responsable de la réglementation des produits pharmaceutiques à Santé Canada. Cette Direction représente Santé Canada à la table de l'ICH.
- Depuis 1993, la Direction des produits thérapeutiques a adopté toutes les directives de l'ICH (exception faite d'une demie douzaine de ces normes)³.
- Il n'y a eu aucun débat parlementaire ni en réglementation gouvernementale tenant compte de la participation du Canada à l'ICH et de son adhésion à ses directives.

anciens) et miner l'emploi des médicaments moins récents ayant un profil d'innocuité mieux documenté.

La vitesse du processus d'approbation

des médicaments n'est pas notre seule inquiétude :

1. L'imputabilité publique est absente de la démarche de l'ICH.
2. L'ICH ne tient pas compte des problèmes touchant particulièrement les femmes dans le champ de la réglementation des médicaments.
3. Certains changements suggérés par l'ICH diminuent le nombre de tests lors des essais cliniques, ce qui affaiblit les dispositifs visant la protection de la santé publique.
4. L'ICH ne se préoccupe pas suffisamment de l'innocuité des médicaments une fois que le produit est sur le marché. Une réglementation plus sévère et obligatoire est nécessaire pour la sécurité post-marketing.
5. Les changements préconisés par l'ICH en matière de normes de qualité de fabrication des médicaments pourraient limiter la compétition, augmenter le coût des médicaments et menacer la production de médicaments génériques moins coûteux.
6. L'ICH vise la simplification des étapes liées à l'approbation de nouveaux médicaments. Toutefois, il faut toujours se demander si ces médicaments correspondent à des besoins réels.

Évaluer l'efficacité des médicaments chez différentes populations — les femmes sont-elles incluses ?

L'une des exigences premières de tout nouveau médicament concerne la qualité de son efficacité et de son innocuité dans le traitement d'un problème de santé pour lequel il a été conçu. Cela, pour toutes les populations de patients qui seront traitées avec le médicament. Même avant l'ICH, l'évaluation des médicaments a souvent coupé court quant à une représentation rigoureuse de toutes les populations. En effet, les compagnies pharmaceutiques n'incluent que rarement un nombre suffisant de femmes, de personnes âgées et de personnes des minorités ethniques dans leurs essais cliniques afin que l'efficacité et l'innocuité du produit puissent être estimées séparément pour chacun de ces groupes. Avec l'ICH, les compagnies pourront désormais obtenir l'approbation de leurs nouveaux produits en incluant encore moins de participants aux essais cliniques qu'auparavant.

Afin de tenir compte de l'inquiétude soulevée par cette situation, l'ICH a établi des normes détaillées afin de s'assurer d'une représentation ethnique, gériatrique et pédiatrique⁴ lors des essais cliniques. Cependant, il y a absence complète de normes pour la population des femmes. Et cela, en dépit du fait que les États-Unis et le Canada ont adopté et respecté les politiques et normes d'inclusion des femmes dans les essais cliniques⁵.

- Il est urgent que l'ICH constitue une groupe de travail sur la question des femmes en s'inspirant des lignes directrices du Canada et des États-Unis comme point de départ.

- Les compagnies membres de l'ICH devraient être obligées d'inclure les femmes dans tous les essais cliniques des médicaments qui seront consommés par les femmes. Le nombre de femmes devra être suffisant pour permettre une évaluation indépendante de l'efficacité, de l'innocuité, des effets secondaires indésirables et des dosages adaptés aux femmes comparés aux sujets masculins. Les instances gouvernementales de réglementation, tel que Santé Canada, devraient assurer un suivi adéquat et une application des normes établies.

Une population « spéciale »

Les femmes ont toujours été sous-représentées dans les essais cliniques. La possibilité qu'elles soient ou deviennent enceintes et que le médicament entraîne des anomalies congénitales chez l'enfant constitue la principale raison de cette exclusion. Toutefois, un nombre suffisant de femmes devraient être inclus à toutes les étapes du développement d'un médicament de sorte que l'innocuité et l'efficacité chez les femmes puissent être analysées de façon spécifique.

Les résultats des études sur des sujets masculins ne peuvent être généralisés pour plusieurs raisons :

- En moyenne, la taille des femmes est inférieure à celle des hommes. Les effets secondaires indésirables les plus graves sont considérés comme étant liés à la dose reçue. Lorsque les femmes reçoivent des médicaments à des doses calculées pour les hommes, il est possible qu'elles soient exposées à des doses plus élevées que les doses sécuritaires. Bien que des essais cliniques à doses graduées soient fréquents de nos jours, il n'y a pas de structure en place pour vérifier si l'analyse de ces résultats est différente selon le sexe, pour déterminer si le médicament agit différemment et pour s'assurer que des doses appropriées soient définies pour chaque sexe.

- Certains médicaments présentent des effets secondaires indésirables auxquels les femmes sont plus sujettes que les hommes. Par exemple, les effets cardiaques comme la prolongation de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme⁶.

- Plusieurs médicaments sont métabolisés à un rythme différent chez les femmes ou sont éliminés de façon différente, ce qui peut également moduler les dosages prescrits aux femmes.

- Il existe des médicaments, comme les anovulants ou les traitements hormonaux, qui diminuent l'efficacité des autres médicaments. Certains médicaments présentent des effets secondaires indésirables lorsqu'ils sont combinés à d'autres médicaments particuliers. En moyenne, les femmes prennent plus de médicaments que les hommes. Or, les interactions qui pourraient survenir chez les femmes ne seront pas détectées si les résultats des essais cliniques ne sont pas analysés séparément.

- De nouvelles recherches démontrent que le cycle menstruel, la ménopause ou l'hormonothérapie de substitution peuvent influencer la réaction des femmes à un médicament ainsi qu'aux doses reçues. Les femmes adultes de tout âge devraient faire partie des essais cliniques. Il est maintenant admis que les femmes en âge de devenir enceintes n'ont plus à être exclues des recherches – ce qui était le cas historiquement – en autant qu'elles utilisent des méthodes contraceptives efficaces. Alors que de plus en plus de femmes sont incluses dans les essais cliniques, en grande partie à cause des exigences introduites pour l'approbation d'un produit sur le marché américain, il faut toutefois noter que le nombre n'est pas suffisant pour permettre une analyse indépendante des résultats. Les femmes sont toujours exclues de certains essais cliniques du début de « la phase 1 » chez les sujets sains.

- Une des clauses portant sur la gériatrie doit être remise en question et modifiée. Elle stipule que les commanditaires (i.e. les compagnies pharmaceutiques) peuvent décider de se dispenser de la règle d'inclusion des sujets âgés lors de l'évaluation clinique d'un médicament. Seuls les législateurs gouvernementaux devraient être en mesure d'accepter de telles exemptions. Les personnes âgées sont souvent plus sensibles aux effets secondaires nocifs des médicaments, et plus vulnérables, parce qu'elles consomment souvent plusieurs médicaments à la fois. L'approbation d'un médicament devrait être refusée à tout commanditaire qui ne fait pas une demande d'exemption à l'avance et qui néglige d'inclure des sujets âgés dans un essai clinique sur un médicament destiné à être utilisé chez un nombre significatif d'adultes âgés.

Un médicament devrait être évalué chez les sujets susceptibles de le consommer. En présence de sujets particulièrement vulnérables chez les utilisateurs potentiels, des essais cliniques auprès de ces sujets sont nécessaires.

Normes de sécurité pendant les essais cliniques

L'ICH a remis en question la nécessité d'effectuer des vérifications particulières de sécurité pour les nouveaux médicaments.

Vérifications concernant les risques de cancer et les effets secondaires indésirables.

Les essais sur les animaux de laboratoire sont réalisés afin de s'assurer qu'un nouveau médicament est sécuritaire en vue d'une utilisation future chez l'humain. L'ICH souhaite limiter le nombre de ces essais pour des considérations financières (la réduction des tests avant la mise en marché accélère le processus de lancement des médicaments sur le marché) et en raison de la controverse sur le sort des animaux de laboratoire. Cependant, sans une solution de rechange adéquate, diminuer le recours aux animaux de laboratoire pourrait exposer les canadiens à un risque significatif de cancer ou à des effets secondaires nocifs :

- Deux études à long terme sur les animaux sont habituellement réalisées pour s'assurer qu'un médicament donné n'est pas carcinogène et ne cause pas d'autres effets secondaires nocifs sévères.
- Historiquement, les évaluations du risque de cancer sont effectuées sur deux espèces différentes de rongeurs (habituellement le rat et la souris). Les recherches ont démontré que les résultats d'études sur deux espèces animales ont une valeur prédictive supérieure aux essais réalisés avec des études sur une seule espèce (bien que les expériences sur les rongeurs ne soient pas une garantie d'innocuité du médicament, comme ce fut le cas pour la thalidomide).
- Les essais cliniques chez les humains ne sont censés débiter qu'après que l'innocuité du médicament expérimental n'ait été vérifiée chez les animaux.

Malgré les principes ci-dessus,

- Une des directives de l'ICH veut que les essais cliniques chez les sujets humains, essais pouvant durer jusqu'à un an, pourraient débiter en l'absence d'études complétées de la carcinogénicité du médicament chez les rongeurs, sauf en présence d'un risque particulier pour une population donnée. En d'autres termes, les participants à ces recherches pourraient être exposés à un risque de cancer non déterminé. Il n'est pas éthique d'exposer les participants aux essais à un risque inconnu de cancer alors que si l'on attendait six mois ou un an, les études sur les animaux apporteraient des résultats pertinents.
- Bien que les données de l'ICH portant sur la réduction des normes aient été peu convaincantes, l'ICH préconise maintenant qu'une seule recherche à long terme chez les rongeurs soit nécessaire, avec une étude à court ou moyen terme. Cela élimine la marge de sécurité qu'offrait le fait de procéder avec deux recherches à long terme chez deux espèces différentes.

Santé Canada ne devrait accepter aucune des normes de l'ICH réduisant les recherches à long terme ni les essais avec deux espèces de rongeurs à moins que d'autres découvertes scientifiques fiables prouvent qu'un autre modèle de recherche soit également valide.

Vérification des problèmes liés à l'exposition répétée au médicament.

Durant une autre étape du processus d'expérimentation, les animaux (non rongeurs) sont exposés à de fortes doses ou à des doses répétitives du médicament expérimental pour s'assurer que le médicament ne devienne toxique au-delà d'une dose donnée. Avant l'ICH, les États-Unis exigeaient une période de douze mois d'expérimentation, alors que les pays européens s'en tenaient à seulement six mois d'évaluation de la toxicité avant l'approbation de mise en marché du produit. Au moment d'harmoniser ces deux systèmes, l'ICH recommanda de ne pas diminuer la période d'étude des doses répétitives à six mois parce que la FDA américaine a démontré que des cas de réaction toxique ne se sont révélés qu'après le douzième mois. Afin de protéger les consommateurs, l'ICH aurait dû adopter la norme du douze mois. Au lieu de cela, un groupe expert de l'ICH a conclu qu'une étude d'une durée de neuf mois devrait être suffisamment longue pour détecter les effets toxiques. Par ailleurs, cette période d'une durée de neuf mois ne devenait pas la norme minimale mais bien la norme maximale.

Un représentant de l'industrie pharmaceutique a admis que la science avait été fortement influencée par les considérations politiques dans la définition de cette norme :

« Ce n'est pas purement scientifique. Aux États-Unis, vous avez toujours testé la toxicité des médicaments pendant un an et tout à coup, en raison des négociations avec l'Europe, vous réduisez la marge de sécurité à neuf mois... Je crois que les pays de l'Union européenne devront être prudents face à la réaction du public qui dira " attendez une minute, vous avez autorisé pendant des années la mise en marché de

médicaments testés pendant six mois et vous nous dites maintenant qu'ils auraient dû l'être pendant neuf mois..." ».

Entrevue de John Abraham avec un représentant de l'IFPMA..

La sécurité des patients doit être rigoureusement protégée. L'ICH et Santé Canada devraient s'assurer qu'une norme minimale de douze mois d'évaluation de la toxicité du produit soit exigée.

Après la mise en marché d'un nouveau médicament : protéger les consommateurs

Données sur la sécurité en post-marketing

Une fois les nouveaux médicaments approuvés, les gouvernements doivent continuer à surveiller leur innocuité. Parfois, les effets secondaires d'un médicament ne se manifestent pas chez les 3000 sujets qui ont participé aux essais cliniques mais deviennent évidents lorsque les médicaments sont utilisés à plus grande échelle. Les interactions médicamenteuses ne sont pas rares et ne peuvent pas toujours être évaluées lors des essais cliniques car les sujets recevant d'autres médicaments sont exclus des recherches. De même, un médicament peut avoir des effets secondaires indésirables chez des populations données qui n'étaient pas incluses dans les recherches préliminaires. Voilà pourquoi il est crucial d'effectuer un suivi des médicaments après leur approbation pour mise en marché.

Questionnements et inquiétudes concernant les délibérations de l'ICH sur le suivi post-marketing :

- Harmoniser, vers le haut ou vers le bas ? La plupart des pays participants à l'ICH exigent que les compagnies produisent des rapports périodiques de mise à jour sur la sécurité (PSUR) des nouveaux médicaments (le Canada ne le fait pas encore, mais y songe). Les États-Unis exigent des rapports PSUR tous les quatre mois au cours des trois premières années du médicament sur le marché. La Communauté européenne et le Japon exigent les rapports PSUR aux six mois. Un délai de six mois pour découvrir qu'un nouveau médicament sur le marché présente plus d'effets nocifs que ce qui était attendu est trop long. L'ICH discute de cette norme, mais devrait l'harmoniser avec les exigences des États-Unis pour la protection de la santé publique. Dans ce cas, le Canada devrait imiter les États-Unis.
- Les compagnies pharmaceutiques doivent rapporter les augmentations du nombre d'effets secondaires découverts. Cependant, il n'y a pas de règle pour s'assurer que les compagnies surveillent la fréquence d'apparition des effets secondaires ou encore à quel moment elles doivent signaler une hausse des effets indésirables ; cela reste à la discrétion de la compagnie. Cela est inacceptable tant que des augmentations importantes des effets

indésirables des médicaments ne sont pas rapportées régulièrement par les compagnies. En ce sens, l'ICH se doit de fournir des normes claires et applicables qui entraîneraient une augmentation des rapports.

Les lignes directrices de l'ICH au sujet des PSUR couvrent de quelle façon et à quel moment les compagnies font rapport aux agences de réglementation. Mais de telles exigences auront un impact limité à moins que les instances de réglementation gouvernementales n'exigent :

- un suivi actif et obligatoire des médicaments lancés sur le marché ;
- un système rigoureux de rapports par les professionnels de la santé des effets secondaires indésirables lorsqu'ils surviennent chez leurs patients⁷ ;
- des directives claires aux médecins sur ce qu'ils doivent signaler ;
- un mécanisme permettant aux consommateurs de signaler eux-mêmes les effets indésirables ;
- l'assurance que les informations seront rapidement transmises au public et aux professionnels de la santé de façon à maximiser la réponse à ces avis.

Les médicaments de marque : protectionnisme ?

Les normes de l'ICH définissent de nouveaux critères de fabrication des médicaments. L'ICH soutient que ces nouveaux critères seront bénéfiques et protégeront le public tandis que d'autres organisations, telle l'Organisation mondiale de la santé (OMS), se demandent si ces nouveaux « critères dorés » de fabrication n'apporteront que peu bénéfice thérapeutique véritable tout en ayant d'autres conséquences :

- Un changement dans les critères de fabrication pourrait augmenter les coûts. Les grandes compagnies multinationales peuvent se permettre de mettre en pratique les contrôles de climat et autres nouveaux critères de laboratoire. Les compagnies plus modestes pourraient cependant se sentir à l'étroit en tentant d'appliquer les protocoles de l'ICH. Le résultat final pourrait être une diminution de la compétition et des prix plus élevés.
- Les pays en voie de développement pourraient être les plus touchés : la production locale des médicaments pourrait devenir impossible si ces pays adoptent les critères prescrits par l'ICH ou si les compagnies nationales de ces pays voient l'exportation de leurs produits limitée parce qu'ils ne rencontrent pas les critères de l'ICH. Dans ce cas, la production destinée exclusivement au marché national pourrait ne pas être viable économiquement et les compagnies pourraient se voir obligées de fermer boutique. Déjà, les pays en voie de développement doivent faire, chaque jour, des choix difficiles : achat de nouveaux médicaments des pays développés à des prix prohibitifs ou prescription exclusive des anciens médicaments (présentant un meilleur profil de sécurité) ou dissolution des brevets pour permettre l'achat d'équivalent moins coûteux ou, encore, abstention de médicaments utiles.

Santé Canada devrait exercer des pressions sur l'ICH pour que les critères de qualité soient associés à des bénéfices clairs pour la santé publique, plutôt que de les accepter à l'aveugle.

Les médicaments génériques et l'ICH :

À la suite de l'expiration de la période de 20 ans de protection d'un médicament commercial breveté, une compagnie peut fabriquer un médicament générique équivalent et le vendre à un prix significativement plus bas. Santé Canada recommande que les nouveaux critères de fabrication des médicaments de l'ICH soient appliqués à la production des médicaments génériques. Cette recommandation a été faite malgré le fait que l'ICH n'a pas été formé pour discuter des génériques – mais bien de la réglementation des nouveaux médicaments – et que l'industrie des génériques n'est pas représentée au sein de cet organisme. Dernièrement, à la demande expresse des législateurs américains, l'industrie internationale des génériques a été invitée en tant qu'observateur lors de discussions sur un nombre limité de sujets choisis par l'ICH. Un représentant de l'industrie générique observait que certains aspects des critères de fabrication sont valables pour l'industrie générique, alors que d'autres aspects ne s'appliquent pas.

Santé Canada ne devrait appliquer les nouveaux critères de fabrication des médicaments génériques qu'avec l'accord de l'Association canadienne du médicament générique (ACMG).

Les nouveaux médicaments – À quels besoins répondent-ils?

La promesse de l'innovation

Les représentants de l'industrie et du gouvernement ont validé le processus de l'ICH par le principe suivant : l'argent économisé par l'harmonisation de la réglementation pourra être utilisé pour financer la recherche novatrice et la création de nouveaux médicaments nécessaires. Pourtant, moins de 9% des nouveaux médicaments approuvés au Canada de 1991 à 1997 furent considérés comme une réelle percée pharmacologique selon les critères du Bureau de révision des médicaments brevetés. La plupart des produits ont été développés pour des raisons commerciales sans qu'ils soient plus sécuritaires ou plus efficaces que les médicaments existants⁸.

- Lorsqu'un nouveau médicament est introduit pour traiter une maladie pour laquelle un traitement existe déjà, les compagnies n'ont pas à produire de preuve à l'effet que le nouveau produit soit plus performant en terme de sécurité et d'efficacité que les médicaments existants. Les compagnies n'ont qu'à démontrer que les nouveaux

médicaments sont suffisamment sécuritaires et plus efficaces qu'un placebo (produit ne contenant aucun ingrédient actif). Santé Canada devrait proposer à l'ICH, à l'ICDRA (*International Conference on Drug Regulatory Authority*) et à l'OMS d'établir une exigence d'évaluation comparative d'efficacité pour les nouveaux médicaments afin d'augmenter la probabilité qu'ils soient supérieurs d'une certaine manière à ceux déjà sur le marché (les nouveaux médicaments devraient constituer de meilleures options thérapeutiques que ceux déjà sur le marché. Les combinaisons médicamenteuses devraient être évitées à moins qu'elles ne présentent un avantage clair comparé à chacun des produits pris séparément). De plus, le besoin médical réel pour un nouveau produit devrait motiver la venue d'un nouveau produit. Ces critères sont ceux que la Norvège a utilisé jusqu'en 1996, dans sa clause du « besoin médical ». En 1996, elle a harmonisé ses critères d'approbation avec ceux de la Communauté européenne. Les nouveaux médicaments devraient être évalués et comparés non seulement aux placebos, comme c'est la norme actuelle, mais aussi aux autres médicaments existants.

- Les compagnies pharmaceutiques ne sont pas tenues de consacrer un pourcentage de leur budget de recherche à l'identification des besoins véritablement non comblés en matière de médicament.
 - On ne doit pas compter sur l'industrie pour faire de la recherche et produire des médicaments qui traiteraient les besoins médicaux non comblés. Par exemple, il n'y a eu que très peu de recherches commanditées par les compagnies sur des médicaments traitant diverses maladies tropicales. Bien que de nombreuses personnes en soient atteintes, les compagnies ne s'attendent pas à réaliser des profits suffisants avec ce type de médicament. Le gouvernement canadien, en collaboration avec les autres gouvernements nationaux, devrait soutenir activement la recherche et l'innovation en vue de combler les besoins les plus pressants en termes de santé publique.
-

Recommandations

L'harmonisation de la réglementation pharmaceutique a d'importantes conséquences pour la santé publique et ne concerne pas seulement les règles du marché pharmaceutique. Si la santé publique était prioritaire, un Colloque international sur l'harmonisation serait très différent de l'ICH en cours. D'abord, les gouvernements nationaux et l'OMS seraient des membres avec droit de vote, et les associations des industries régionales et internationales pourraient être observateurs. Actuellement, l'ICH fonctionne à l'opposé – il est présidé par l'IFPMA (association internationale des fabricants de médicament de marque).

L'harmonisation devrait devenir un processus ouvert, imputable et démocratique.

Le Canada pourrait jouer un véritable rôle de visionnaire en invitant l'OMS à établir un authentique processus démocratique d'harmonisation. Nous pourrions inciter fortement le gouvernement canadien à appuyer ce processus en démontrant sa motivation et en participant à son financement.

Le Canada peut également jouer un rôle de meneur en s'assurant que toutes les discussions à venir à l'ICH prennent en considération les répercussions relatives à la santé des femmes. Le Canada possède des politiques spécifiques pour l'analyse selon les sexes des politiques en santé (Stratégie pour la santé des femmes, 1999) ainsi que des normes d'inclusion des femmes dans les recherches cliniques qui pourraient être amenées dans l'arène internationale (*Inclusion of Women in Clinical Trials, 1997*).

En nous appuyant sur ces principes, nous recommandons que :

1. Le Comité permanent sur la santé de la Chambre des communes ainsi que le Sénat canadien devraient organiser de larges consultations ouvertes sur les effets de l'harmonisation internationale de la réglementation des médicaments et des instruments médicaux sur la santé des canadiens ainsi que sur les systèmes de santé du Canada.
2. Les femmes devraient faire partie des essais cliniques à chacune des étapes du développement des nouveaux médicaments au Canada et partout ailleurs. Elles devraient être en nombre suffisant pour permettre d'évaluer l'efficacité, la sécurité, les effets secondaires indésirables et les dosages indiqués pour chaque sexe. Les résultats des recherches effectuées sur des populations masculines seulement ne peuvent être appliqués aux femmes. Les législateurs gouvernementaux devraient s'assurer qu'une évaluation et un suivi adéquat des médicaments ainsi qu'un respect des normes soit mis en place.
3. Seuls les législateurs gouvernementaux devraient être en mesure de faire des exemptions quant à l'exclusion de n'importe quelle population dans les essais cliniques. Cela ne devrait pas être laissé à la discrétion des compagnies pharmaceutiques.

4. Santé Canada ne devrait pas adopter les normes de l'ICH visant à réduire l'évaluation à long terme ou l'évaluation sur deux espèces de rongeurs à moins qu'il n'y ait des données scientifiques fiables et non biaisées qu'un autre modèle est vraiment équivalent.
5. La sécurité des patients devrait être rigoureusement protégée. Santé Canada devrait s'assurer qu'une norme de douze mois soit appliquée dans l'évaluation de la toxicité chez les animaux de laboratoire (excluant les rongeurs) avant toute expérimentation chez l'humain et l'approbation en vue de la mise en marché, et devrait exiger les mêmes procédures sur le plan international.
6. En ce qui concerne les PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) pour les nouveaux médicaments, Santé Canada devrait insister pour que l'ICH harmonise ses exigences en adoptant les critères américains de rapports aux trois mois afin de protéger la santé publique. Le Canada devrait suivre le modèle américain et devrait, en plus, établir et subventionner un système de suivi et de contrôle post-marketing au moins aussi complet que pour la sécurité aérienne.
7. La définition de ce qui devrait être considéré comme une nouvelle donnée sur les effets secondaires indésirables ne devrait pas être laissée à la discrétion des compagnies pharmaceutiques. Les compagnies devraient signaler tout type de réaction médicamenteuse indésirable (tout incident survenant pendant qu'une personne prend un médicament qu'il soit ou non associé au produit) et tout autre irrégularité aux législateurs gouvernementaux, le plus rapidement possible.
8. Santé Canada doit définir une politique et un système d'alerte efficace pour permettre aux professionnels de la santé de savoir rapidement si la sécurité ou l'efficacité d'un médicament sont mises en doute, ou si un médicament a été retiré ou limité pour des raisons de sécurité dans d'autres pays.
9. Santé Canada devrait approcher l'ICH, l'ICDRA et l'OMS sur la façon de traiter les négligences concernant les critères d'étiquetage et d'information aux patients de sorte que les normes les plus élevées de pratique soient adoptées à l'échelle internationale (reconnaissant ainsi que les meilleurs critères peuvent varier selon les cultures). L'étiquetage clair doit être une priorité. L'étiquetage et les feuillets d'information doivent permettre aux patients de savoir ce qu'ils prennent, pourquoi, quels sont les effets secondaires possibles et quoi faire s'ils en sont affectés.
10. Santé Canada devrait défendre les politiques concernant les médicaments génériques qui protègent les consommateurs d'une hausse exagérée des coûts des médicaments d'ordonnance. Les fabricants de médicaments génériques ne devraient pas être tenus d'adopter les normes de l'ICH qui ne leur sont pas destinées.

11. Afin de s'assurer de l'imputabilité du processus, Santé Canada devrait exercer des pressions pour que les comités décideurs et les groupes de travail de l'ICH comptent des représentants des groupes de défense de santé publique, des pays en voie de développement, de l'industrie générique et de la profession médicale élargie.
 12. Avant d'adopter les normes de l'ICH, les membres de tous les groupes concernés par ces enjeux devraient participer à tout comité canadien de révision des normes.
-

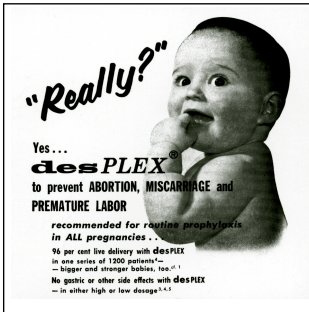
RÉFÉRENCES

- 1 Pour une liste complète des documents de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) concernant l'adoption des changements proposés par l'ICH, consultez : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmifrn/index.html
 - 2 Heinrich J. Director Health Care-Public Health Issues. US General Accounting Office. « Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women ». GAO-01-286R Drugs Withdrawn from Market. Letter to: To Harkin, OJ Snowe, US Senate and HA Waxman, House of Representatives. 19 janvier 2001
 - 3 Voir : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmifrn/index.html
 - 4 « Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data », ICH, 1998; *Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, ICH, 1993; and *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*, ICH, 2000. Pour plus d'information consultez le site web de l'ICH, <http://www.fda.gov/ich1.html>
 - 5 **US guidelines:** "Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs" (FDA, 1993, <http://www.fda.gov/cder/guidance/old036fn.pdf>) and "Guidelines for the Inclusion of Women and Minorities in Clinical Research" (NIH, 2001, http://grants1.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines_amended_10_2001.htm); **Health Canada Guidelines:** Novembre 1997 http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/guides/clintrls/wominct_e.html
 - 6 Heinrich J. Director Health Care-Public Health Issues. US General Accounting Office. « Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women ». GAO-01-286R Drugs Withdrawn from Market. Letter to: To Harkin, OJ Snowe, US Senate and HA Waxman, House of Representatives. 19 janvier, 2001
 - 7 Le signalement des effets indésirables peut être stimulé en démontrant clairement aux médecins qu'il s'agit d'un acte valable, important (en employant les réseaux habituels de transmission des informations de Santé Canada) et en donnant rapidement aux médecins un feedback utile sur les rapports qu'ils auront complétés.
 - 8 Pour plus d'informations sur ces sujets, consultez nos brochures dans la même série : Les médicaments prennent-ils notre santé à cœur ? (2000) et La publicité directe aux consommateurs des médicaments d'ordonnance, (2001).
-

Action pour la protection de la santé des femmes, en collaboration avec D.E.S. Action Canada, a publié cette brochure pour sensibiliser la population à l'importance des principes de santé publique en matière de prévention des maladies.

Cette brochure fait partie d'une série de publications examinant les nouveaux enjeux en matière de protection de la santé. Santé Canada procède actuellement à la refonte de la législation fédérale en matière de protection de la santé, incluant notamment la Loi sur les aliments et drogues et les lois sur les contaminants environnementaux. Alors que les intérêts des secteurs pharmaceutique, biotechnologique, alimentaire, chimique et nucléaire sont bien représentés à Ottawa, il est fondamental que les voix des citoyens et des citoyennes soient entendues. La grande priorité de la législation canadienne doit être celle de la « protection de la santé ».

Le D.E.S. (diéthylstilbestrol) est l'une des premières « pilules préventives » et l'un des pires désastres en matière de sécurité des médicaments. Au Canada, entre 200 000 et 400 000 femmes enceintes et leurs enfants ont été inutilement exposés à un médicament qui a eu des conséquences tragiques.



Le D.E.S. est le premier œstrogène synthétique. Entre 1941 et 1971, il a été prescrit aux femmes enceintes en Amérique du Nord (plus longtemps en Europe) pour prévenir les fausses couches. Bien que des études effectuées sur les animaux avaient fait la preuve que le D.E.S. était lié au cancer :

- ▶ il a été prescrit à des millions de femmes dans le monde entier.
- ▶ il a continué à être prescrit durant la grossesse alors que son inefficacité avait été constatée près de 20 ans auparavant.
- ▶ il a été reconnu comme étant la cause d'un cancer gynécologique 30 ans après qu'il ait été prescrit pour la première fois.

Rédaction :

les membres d'Action pour la protection de la santé des femmes.

Les informations contenues dans ce document sont tirées d'un texte de John Abraham.

Concept de la série « Protéger notre santé » :

Rosanna Baraldi, D.E.S. Action Canada.

Autres titres disponibles dans cette série :

- *Les médicaments prennent-ils notre santé à cœur ?*
- *La publicité directe aux consommateurs des médicaments d'ordonnance : Quand la protection de la santé n'est plus une priorité.*
- *La prévention de la maladie : Les médicaments sont-ils la solution ?*

Pour mieux connaître **Action pour la protection de la santé des femmes**, consulter notre site web : <http://www.whp-apsf.ca>

Action pour la protection de la santé des femmes bénéficie du soutien financier du programme des Centres d'excellence pour la santé des femmes du Bureau pour la santé des femmes à Santé Canada. Les points de vue exprimés dans ce document ne représentent pas nécessairement la politique officielle de Santé Canada.