

## Lex Electronica

# Le système de pharmacovigilance Canadien en quête d'une réforme en profondeur ?

Laurence Largenté

---

Édition Spéciale Étudiants  
Volume 18, Number 2, Fall 2013

URI: [id.erudit.org/iderudit/1021110ar](http://id.erudit.org/iderudit/1021110ar)  
<https://doi.org/10.7202/1021110ar>

[See table of contents](#)

---

### Publisher(s)

Centre de recherche en droit public

[Explore this journal](#)

---

### Cite this article

Largenté, L. (2013). Le système de pharmacovigilance Canadien en quête d'une réforme en profondeur ?. *Lex Electronica*, 18(2). <https://doi.org/10.7202/1021110ar>

### Article abstract

Drugs are intended to prevent, treat, and indeed cure diseases whether physical or psychological. However, drugs can also be source of risks. We generally define risks as unintended effects, which might have variable degrees of seriousness, from bare itching to the user's death. Even though a drug is only marketed after proper clinical trials demonstrations of its safety, quality and efficiency, it nevertheless has to be put under an increased surveillance because it is statistically documented that unknown risks might appear while being used by a larger population. Canadian law has organized since 1965 onwards a system of surveillance that has been improved over the last reforms. Those changes, brought lately to the Canadian legal regime of pharmacovigilance, were largely influenced by international lobbying. In order to respond to those demands of international organizations Santé Canada intends to cooperate with, Canada has decided to incorporate their dispositions into its positive law. In particular, by incorporating the dispositions of the general lines drawn by the International Conference on Harmonization (ICH), the Canadian legal regime largely gets inspired by the European and the United-States system of pharmacovigilance. Actually, Canadian Law currently conducts actions of pharmacovigilance that are also recognized by international Law standards. They respectively imply similar actors and quasi-similar proceedings. However, a reform of Canadian law that intends to be "risk-oriented" would have to go further, especially by recognizing that risks have to be apprehended from the very beginning until the end of a drug's life. This reform would give a global and followed vision of the risks: On the first side, by giving the actors the ability to implement proactive measures of surveillance from the beginning onwards; on the other side, by perfecting its harmonization with the international system of pharmacovigilance.

Copyright © LaurenceLargenté, 2013

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online. [<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>]



This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research. [www.erudit.org](http://www.erudit.org)

# LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE CANADIEN EN QUÊTE D'UNE RÉFORME EN PROFONDEUR?

Laurence LARGENTÉ<sup>1</sup>

*Lex Electronica*, vol. 18.2 (Automne/Fall 2013)

---

## Résumé

Le médicament est un produit qui a pour objet de prévenir, traiter voire guérir les maladies tant physiques que psychologiques. Cependant, il peut être aussi source de risques, soit des effets indésirables qui peuvent avoir un degré variable de gravité, allant de la simple démangeaison jusqu'au décès de l'utilisateur. Mis sur le marché après que les essais cliniques aient démontré son innocuité, sa qualité et son efficacité, LE MÉDICAMENT doit faire l'objet d'une surveillance accrue, car il est démontré statistiquement que des risques inconnus apparaissent lorsqu'il est utilisé par une large population.

Le droit canadien met en place depuis les années 1965, un système de surveillance qui ne cesse d'être amélioré au grès des réformes. Dernièrement, les modifications apportées au régime juridique de pharmacovigilance canadien a été très largement influencé par des pressions internationales. Pour répondre aux volontés des organismes internationaux avec lesquels Santé Canada souhaite coopérer, l'État canadien a décidé d'intégrer leurs dispositions dans son corpus juridique. Ainsi, les dispositions des lignes directrices élaborées par la Conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH), le régime juridique canadien s'inspire très largement du système de pharmacovigilance qui est adopté, entre autres, en Europe et aux États-Unis. Actuellement, le droit canadien dirige des activités de pharmacovigilance qui sont reconnues par les standards internationaux en matière de pharmacovigilance. Chacune impliquant, des acteurs identiques et des procédures presque similaires. Cependant, une réforme du droit canadien devrait aller plus loin dans l'approche du risque en reconnaissant que celui-ci doit être appréhendé du début jusqu'à la fin de vie du médicament. Cette réforme permettrait une vision globale et suivie du risque permettant aux différents intervenants de mettre en place des mesures proactives de surveillance dès le début du cycle de vie et de parfaire l'harmonie avec le droit international de la pharmacovigilance.

## Abstract

Drugs are intended to prevent, treat, and indeed cure diseases whether physical or psychological. However, drugs can also be source of risks. We generally define risks as unintended effects, which might have variable degrees of seriousness, from bare itching to the user's death. Even though a drug is only marketed after proper clinical trials demonstrations of its safety, quality and efficiency, it nevertheless has to be put under an increased surveillance because it is statistically documented that unknown risks might appear while being used by a larger population.

Canadian law has organized since 1965 onwards a system of surveillance that has been improved over the last reforms. Those changes, brought lately to the Canadian legal regime of pharmacovigilance, were largely influenced by international lobbying. In order to respond to those demands of international organizations Santé Canada intends to cooperate with, Canada has decided to incorporate their dispositions into its positive law. In particular, by

---

<sup>1</sup> Laurence Largenté, candidate au doctorat et chargée de cours à l'Université de Montréal. laurence.largente@umontreal.ca

incorporating the dispositions of the general lines drawn by the International Conference on Harmonization (ICH), the Canadian legal regime largely gets inspired by the European and the United-States system of pharmacovigilance. Actually, Canadian Law currently conducts actions of pharmacovigilance that are also recognized by international Law standards. They respectively imply similar actors and quasi-similar proceedings. However, a reform of Canadian law that intends to be “risk-oriented” would have to go further, especially by recognizing that risks have to be apprehended from the very beginning until the end of a drug’s life. This reform would give a global and followed vision of the risks: On the first side, by giving the actors the ability to implement proactive measures of surveillance from the beginning onwards; on the other side, by perfecting its harmonization with the international system of pharmacovigilance.

# Sommaire

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>I. LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE CANADIEN OU UN MINIMUM D'ACTIVITÉS DE SURVEILLANCE RECONNUES INTERNATIONALEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>1. LA PROCEDURE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES LIES AU MEDICAMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. LA DECLARATION DES EI FAITE PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTE ET LES CONSUMMATEURS .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. L'OBLIGATION DE DECLARER LES EI A LA CHARGE DES DETENTEURS D'AUTORISATIONS DE MISE EN MARCHÉ.....</b>	<b>15</b>
<b>2. LE RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE A LA CHARGE DES DETENTEURS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : UN RENFORCEMENT DU POUVOIR DU MINISTRE DE LA SANTE EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE .....</b>	<b>18</b>
<b>3. LES OUTILS DE COMMUNICATION DU RISQUE .....</b>	<b>22</b>
<b>II. LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE CANADIEN OU LA QUÊTE D'UNE STANDARDISATION DE LA NORME : UNE DÉMARCHÉ FRILEUSE .....</b>	<b>24</b>
<b>1. LES PROPOSITIONS DU PROJET DE LOI C-51 EN MATIÈRE DE SURVEILLANCE POST- COMMERCIALISATION OU LE REFUS D'UNE REFORME DE FOND .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. LA RECONNAISSANCE D'UN CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT OU UNE APPRECIATION GLOBALE ET EVOLUTIVE DU RISQUE N'A PAS SEDUIT CERTAINS ACTEURS CANADIENS .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.1. UNE VISION CHRONOLOGIQUE DES CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.2. LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE UN SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE PAR LE DAMM...28</b>	<b>28</b>
<b>1.1.3. RENONCEMENT À DE NOUVEAUX POUVOIRS CONFISÉS AU MINISTRE EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE ET AU RENFORCEMENT DES SANCTIONS EN PRÉSENCE DE NON-CONFORMITÉ. ....</b>	<b>30</b>
<b>2. DES AMELIORATIONS AU SYSTEME DE SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION NECESSAIRES POUR REpondre AUX STANDARDS INTERNATIONAUX : RENDRE OBLIGATOIRE DES ACTIVITES DE SURVEILLANCE FACULTATIVES .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. DES ETUDES POST-COMMERCIALISATION OU LE MEDICAMENT SUR SURVEILLANCE.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>

## Introduction

Le médicament produit des effets bénéfiques permettant de prévenir, traiter, ralentir et guérir les désordres physiques et psychologiques. Mais il peut, aussi, être à l'origine de grands dommages. Suite aux différentes phases de recherche sur les animaux et sur les sujets humains, le médicament est mis sur le marché, car il est considéré comme un produit de qualité, sûr et efficace. Or, bien que l'expérimentation préclinique et clinique permettent une évaluation rigoureuse des médicaments, elles ne peuvent cependant pas optimiser parfaitement le risque. Ces phases répondent à des standards scientifiques rigoureux et leurs résultats sont publiés selon les objectifs du protocole. Cependant, il y a malgré tout, une « *insuffisance obligée des essais cliniques* »<sup>2</sup>. Ainsi, statistiquement, seuls les effets indésirables les plus importants ressortent lors de l'expérimentation.

De plus, la phase de recherche n'est pas dépourvue de critiques. Il est en effet reproché de n'inclure que trop peu de sujets – au maximum sur les trois phases environ 1500 personnes –, ce qui ne permet pas véritablement de déceler avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des effets indésirables d'incidence inférieure à 1 pour 1000<sup>3</sup>.

Par ailleurs, les essais sont considérés comme trop simples dans la mesure où ils ne prennent pas en compte des populations souffrant d'une pathologie autre que la stricte indication future attachée à l'AMM, mais aussi trop simples dans la composition de la population faisant objet de l'expérimentation, comprenant souvent des personnes d'un certain âge et excluant les personnes âgées ou les enfants<sup>4</sup>. La critique a été aussi celle d'exclure systématiquement les femmes enceintes dans certains types de recherche. En dernier lieu, la durée des essais a aussi fait l'objet de critique<sup>5</sup>. Il a été jugé que certains essais sont de plus en plus courts et ne sont réalisés

---

<sup>2</sup> Jean-Louis MONTASTRUC, « Les cinq Trops des essais cliniques : plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous », (2006) 73 *La revue Prescrire* no 26, p. 471

<sup>3</sup> *Id.*

<sup>4</sup> Maria OUGUIR, « Peut-on prévenir de nouveaux cas de Vioxx », *Cahier de Formation Continue de l'actualité pharmaceutique*, (2009), novembre 2009, p. 1, en ligne : « [http://www.professionsante.ca/files/2009/12/FC\\_Final\\_vigilance\\_112009.pdf](http://www.professionsante.ca/files/2009/12/FC_Final_vigilance_112009.pdf) »

J.L. MONTASTRUC, préc. note 1, p. 471

<sup>5</sup> *Id.*

seulement que sur quelques mois alors que le médicament, objet de l'étude, sera utilisé sur des années<sup>6</sup>.

Or, la consommation à grande échelle, c'est-à-dire par une population de tout âge, tout sexe et de pathologie confondue, laisse toujours apparaître de nouveaux effets indésirables.

Pour toutes ces raisons, l'idée de mettre en place un système d'évaluation continu qui permettrait de déceler les changements relatifs aux risques et aux bénéfices attachés au médicament lors de son utilisation à grande échelle a été dès lors défendue.

Mais, c'est surtout à la suite de différents scandales et surtout après la première dénonciation publique des effets indésirables graves liés à l'utilisation de la thalidomide dans un journal néozélandais, qu'est apparu indispensable de mettre en place un système de pharmacovigilance. Définie notamment par l'organisation mondiale de la santé<sup>7</sup> (OMS), la pharmacovigilance est une science et un ensemble d'activités de détection, d'évaluation, de compréhension et de prévention des effets indésirables ou tout autre problème relatif aux médicaments. Il s'agit *d'un système de surveillance de la sécurité des médicaments à usage humain pour mieux protéger la santé publique*.<sup>8</sup> Elle est désormais considérée comme une phase incontournable de la gestion des risques dans le domaine des médicaments. Cette surveillance du risque s'est développée dans le temps et dans différentes matières. Le droit a été un des premiers domaines concerné et a instauré un contrôle dès la première phase du cycle de vie du médicament, c'est-à-dire les essais cliniques.

Le régime juridique qui organise la pharmacovigilance a connu de multiples réformes. Actuellement, ce sont la *Loi sur les aliments et drogues*<sup>9</sup> ainsi que le *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>10</sup> qui déterminent le cadre général du système de contrôle. Les lignes directrices de Santé Canada fournissent quant à elles les précisions sur les procédures devant être mises en place.

---

<sup>6</sup> *Id.*

<sup>7</sup> WHO, *Policy Perspectives on Medicines, Pharmacovigilance: ensuring the safe use of Medicines*, (2004)

<sup>8</sup> Conseil de l'Union européenne, « Effets indésirables des médicaments : le Conseil prend des mesures », *Presse* 325, (29 novembre 2010)

<sup>9</sup> *Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C. (1985), ch. F-27

<sup>10</sup> *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., ch. 870

Le terme Règlement sera désormais utilisé tout au long de l'exposé

Créé depuis 1965, le régime juridique a fortement été critiqué, notamment dans le Rapport Gagnon<sup>11</sup>, et a fait l'objet dès 1992 d'une refonte par le biais du *Programme national de surveillance pharmaceutique après commercialisation*<sup>12</sup> dont l'objectif était de mettre en place « un système efficient pour la cueillette, l'évaluation et la communication des effets indésirables d'un médicament par le truchement d'un réseau national utilisant des ressources nationales et centrales »<sup>13</sup>. En 1995, le Règlement<sup>14</sup> était modifié afin que toute information sur l'innocuité des médicaments soit portée à la connaissance de la Direction des produits thérapeutiques par le fabricant<sup>15</sup>. Ainsi, le champ d'application de la pharmacovigilance ne s'appliquait plus uniquement aux cas des nouvelles drogues mais à tout médicament commercialisé. Il répondait aussi aux nécessités de conformer les standards canadiens aux standards internationaux définis notamment par l'OMS et par la suite à ceux de la Conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH).

Or, le régime de réglementation canadien des médicaments actuel subit une pression constante provenant tant des attentes du public, notamment pour un niveau de risque toujours plus bas, que des pressions internationales avec lesquelles Santé Canada souhaite coopérer<sup>16</sup>.

Pour répondre à ces attentes, plusieurs initiatives fédérales ont visé à moderniser le système de réglementation des produits de santé. Ainsi, le dernier projet appelé « l'Homologation progressive<sup>17</sup> » ou Projet de loi 51<sup>18</sup> permettait sur plusieurs années de transformer la réglementation relative aux médicaments. Particulièrement l'idée d'instaurer un régime réglementaire dans lequel il existe une progression dans la connaissance du médicament et du risque qui peut lui être attaché émergeait.

---

<sup>11</sup> Denis Gagnon et al, *L'évaluation des médicaments : un travail de concertation*, Université Laval, Ste Foy, 1992

<sup>12</sup> J-N.HLYNKA, *Établissement d'un programme national de surveillance pharmaceutique après commercialisation*, (1991), Rapport préparé par la Direction des médicaments, santé et bien-être social au Canada

<sup>13</sup> Denis Gagnon et al, *L'évaluation des médicaments : un travail de concertation*, préc. note 10, p. 134

<sup>14</sup> Le terme Règlement sera désormais utilisé tout au long de l'exposé pour indiquer le *Règlement sur les aliments et drogues*

<sup>15</sup> *Règlement sur les aliments et drogues*, (1995) 129 Gaz. Can. II, 2692

<sup>16</sup> Direction générale des produits de santé et des aliments, *Cadre de vigilance pour les produits de santé*, Santé Canada, 2012, p. 3

<sup>17</sup> Direction générale des produits de santé et des aliments, *l'Homologation progressive*, Santé Canada, 2007

<sup>18</sup> Projet de loi C-51, *Loi modifiant la Loi sur les aliments et drogues et autres lois en conséquence*, 2<sup>ème</sup> session, 39<sup>ème</sup> Parlement, Ottawa, 2007-2008

Cette réforme tendait à reprendre dans une très large mesure la réglementation internationale<sup>19</sup>. En effet, celle-ci établit un système de pharmacovigilance dans lequel sont reconnus une responsabilité renforcée des acteurs, la prévision d'une planification de la surveillance très en amont du cycle de vie du médicament, ainsi qu'une communication dynamique et proactive entre les différents intervenants<sup>20</sup>. D'ailleurs, plusieurs pays adoptent ces standards internationaux et, en 2010, l'Union européenne réformait son système de pharmacovigilance en les faisant siens.

Le Canada n'est pas allé aussi loin. L'adoption de la réforme 51 n'a pas eu lieu. Le projet de loi en question a été présenté devant la Chambre des communes le 8 avril 2008 mais n'a pas été débattu au-delà de la seconde lecture. En effet, plusieurs critiques émergeaient des débats parlementaires. On craignait que les produits de santé naturels soient associés aux produits thérapeutiques et fassent désormais partie du champ d'application de cette réforme<sup>21</sup>. Par ailleurs, certains députés redoutaient que l'adoption de l'homologation progressive accélère la mise en marché précoce des médicaments, bénéficiant aux industries pharmaceutiques et au

---

<sup>19</sup> Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, J.O. L 348/74 31 déc. 2010

Règlement (UE) No 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et, instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, J.O. L 348 31 déc. 2010

<sup>20</sup> Bien que le droit européen connaisse la particularité de conserver des procédures nationale et européenne de mise sur le marché, il n'en demeure pas moins que le régime juridique de pharmacovigilance répond aux mêmes caractères et règles principales

<sup>21</sup> CANADA, *Débats de la Chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., 30 avril 2008, "Initiative ministérielles. Loi modifiant la loi sur les aliments et drogues et d'autres lois en conséquences", p. 1625 (Nicole Demers), p. p.1635 (Christiane Gagnon), p.1655 (Denise Savoie) (celles-ci sont les principales)  
CANADA, *Débats de la chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., préc., 10 juin 2008, (Suk Dahlia)  
CANADA, *Débats de la Chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., préc., 9 juin 2008, p.1315 (Joyce Murray)  
« Natural health products unfairly hit, critics say », *Vancouver Sun* (10 mai 2008), en ligne: <http://www.canada.com/vancouver/news/arts/story.html> », Carly Weeks, " Bill C-51: Regulating herbs and vitamins" *The globe and Mail* [Toronto], édition métropolitaine, (23 mai 2008),



détriment de la santé du public<sup>22</sup> et surtout que la publicité directe pour les médicaments d'ordonnance, aujourd'hui interdite, soit désormais autorisée par voie réglementaire<sup>23</sup>.

Aujourd'hui, malgré le rejet du projet de Loi C-51, Santé Canada organise d'un certain nombre d'activités de surveillance sur lesquelles il installe son système de pharmacovigilance. Il tente toutefois d'apporter des améliorations au système en introduisant les dispositions émanant des lignes directrices de l'ICH. Il souhaite ainsi, d'une part, répondre aux préoccupations de ses citoyens et, d'autre part, conserver la crédibilité et la légitimité pour une coopération renforcée avec les organismes internationaux.<sup>24</sup>

Il est donc désormais nécessaire, dans un premier temps, d'étudier quelles sont les différentes activités incontournables de pharmacovigilance mises en place en droit canadien (I) afin d'analyser, en second temps, qu'elles devraient être les améliorations portées pour que le droit canadien puisse être parfaitement en harmonie avec les standards internationaux (II).

## **I. Le système de pharmacovigilance canadien ou un minimum d'activités de surveillance reconnues internationalement**

Cette évaluation se réalise aux travers de plusieurs procédures. Il s'agit dans un premier temps de notifier tout effet indésirable présumé lié à l'utilisation du médicament et dans un second temps, de transmettre de la part des détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) (c'est à dire les fabricants ou les distributeurs) tout rapport périodique attestant de l'évolution du profil de l'innocuité du produit pharmaceutique.

---

<sup>22</sup> Canada, *Débats de la chambre des communes*, 2e sess. 39e légis, préc., note 19, p.1635 (Christine Gagnon), p.1650 ( Judy Wasylcia-Leis)  
Carly Weeks, « Experts sound alarm on drug-approval plan », *Globeandmail.com*, (9 avril 2008), en ligne «<http://healthcoalition.ca/archive/alarm.pdf> »

<sup>23</sup> CANADA, *Débats de la chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., préc., 10 juin 2008, p 1540 (Robert Thibaut), p.1650 ( Judy Wasylcia-Leis),  
CANADA, *Débats de la chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., préc., 1 juin 2008, p. 1630 (Nicole Demers), p.1635 (Wayne Marston),

CANADA, *Débats de la Chambre des communes*, 2e sess. 39e légis., préc., 9 juin 2008, p.1210 (Larry Bagnell)

<sup>24</sup> OMS, ICH, l'Agence européenne du médicament, la Food and Drugs...

## 1. La procédure de déclaration des effets indésirables liés au médicament

La procédure de déclaration des effets indésirables liés à un médicament participe directement à la mise à jour du profil d'innocuité du médicament une fois celui-ci commercialisé. Il s'agit en effet de relever tous les effets indésirables qui pourraient avoir un lien direct ou indirect avec l'utilisation du produit en question.

L'article C.01.001 du *Règlement* définit l'effet indésirable<sup>25</sup> (EI) à un médicament comme étant une « réaction nocive et non intentionnelle qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon les doses expérimentales aux fins de diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique »<sup>26</sup>.

Le *Règlement* définit aussi le degré de gravité et la prévisibilité de l'EI. Ainsi, un effet indésirable grave (EIG) est une « réaction nocive qui nécessite ou prolonge une hospitalisation, entraîne des malformations congénitales ou la modification d'une fonction organique ». Le droit canadien ne mentionne pas précisément les hypothèses de mise en danger ou de mort, cependant, elles font toutes deux parties des EIG à déclarer. Quant à l'effet indésirable imprévu (EII), c'est celui qui survient alors qu'il n'est pas mentionné dans la monographie de la drogue. Il peut, ou non, être grave. La définition donnée par le *Règlement* englobe tout EI chez un patient qu'on présume associer à l'utilisation du médicament. Lors de la déclaration, il n'est pas nécessaire d'établir un lien direct entre l'utilisation du médicament et la survenance d'un (EI): une causalité présumée suffit.

En effet à la différence de l'événement indésirable, l'EI *se caractérise par le soupçon d'un lien causal entre le médicament et la manifestation*.<sup>27</sup>

Pour la ligne directrice E2D de l'ICH, l'événement indésirable signifie « toute manifestation médicale importune se manifestant chez un patient qui a reçu un produit médicinal et ne devant

---

<sup>25</sup> Dans le langage courant, le terme effets secondaire est également employé.

<sup>26</sup> *Règlement*, art.c.01.001

<sup>27</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET LES ALIMENTS, *Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés*, Santé Canada, 2011, p. 3

pas nécessairement présenter une relation de cause à effet avec le traitement en cours ». Un événement indésirable peut donc être tout signe néfaste et non intentionnel, symptôme ou maladie temporellement associé à l'usage d'un produit pharmaceutique mais dont on considère qu'il peut ou non être en lien direct avec ce produit.<sup>28</sup>

Les EI définis, le droit canadien précise aussi quels sont les acteurs qui en ont connaissance et qui en conséquence ont la charge de les déclarer. Ainsi les professionnels de la santé<sup>29</sup> et les patients d'un côté, les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) de l'autre sont amenés à notifier les risques. Selon que les déclarations d'EI sont réalisées par la première catégorie d'acteurs ou la seconde, le régime juridique est différent.

En effet, la déclaration faite par la première catégorie d'acteurs n'est que facultative et le *Règlement* reste totalement silencieux sur le déroulement de cette notification. En revanche, elle est obligatoire pour les DAMM et répond à une procédure très précise définie par le *Règlement* et les *Lignes directrices* de Santé Canada.

Les définitions des EI et des acteurs étant posées, il est nécessaire dès lors de s'arrêter sur le détail de la procédure en elle-même, d'envisager les limites et les enjeux que cette notification suscite.

### **1.1. La déclaration des EI faite par les professionnels de la santé et les consommateurs**

En l'absence de dispositions particulières dans le *Règlement*, Santé Canada a élaboré des lignes directrices à l'attention des professionnels de la santé<sup>30</sup> et des consommateurs afin de les guider

---

<sup>28</sup> ICH, *Post-approval Safety Data Management: Definition and standards for Expedited Reporting*. E2D2, 2003

<sup>29</sup> Cette catégorie comprend les personnes suivantes sans toutefois en exclure d'autres : médecins, dentistes, naturopathes, pharmaciens. Personnel infirmier, diététistes autorisés et autres membres du personnel médical ou du personnel de soutien participant à la prestation des soins de santé : Santé Canada, Ligne directrice Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains, Définitions, p 48

<sup>30</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET LES ALIMENTS, *Guide à l'intention des professionnels de la santé, La déclaration des effets indésirables et les renseignements concernant l'innocuité des produits de santé*, Santé Canada, 2011

dans la procédure de déclaration<sup>31</sup>. Celle-ci est réalisée sur une base volontaire<sup>32</sup>. Il est difficile aujourd'hui d'imposer une obligation de déclarer les EI à la charge des professionnels de santé. En effet, l'absence de caractère obligatoire de déclarer s'explique par l'appartenance de ces professionnels en qualité de membres à des ordres dont l'organisation dépend de la compétence provinciale. Ils répondent donc à des règles propres qui témoignent d'une indépendance vis-à-vis du pouvoir fédéral.

Peuvent être déclarés, tous les effets indésirables présumés et particulièrement, les EI imprévus (c'est à dire n'étant pas ceux portés par les renseignements sur le produit et l'étiquetage), peu importe leur gravité, les EI graves qu'ils soient ou non prévus et enfin les EI associés à l'utilisation d'un produit récemment mis sur le marché, c'est-à-dire depuis moins de cinq ans et quelle que soit leur nature ou leur gravité<sup>33</sup>. Concernant la gravité, il appartiendra au professionnel de la santé de se servir de son jugement médical et scientifique pour déterminer s'il doit faire une déclaration de l'EI. En effet, dans certaines hypothèses, il n'y aura pas lieu à une hospitalisation ou une mise en danger. Toutefois, la santé du patient pourra être gravement compromise et une intervention sera alors nécessaire pour prévenir les conséquences, par exemple une incapacité.<sup>34</sup>

La déclaration faite par les professionnels de la santé semble être un élément important pour dénoncer les EI car ils sont en première ligne lors de l'administration du médicament aux patients<sup>35</sup>. Lorsque les professionnels de la santé dénoncent les effets indésirables, il leur est recommandé de fournir des informations précises sur le patient, notamment sur ses caractéristiques (âge, sexe, taille et poids). Il est aussi nécessaire de porter à la connaissance de Santé Canada les dates à laquelle l'effet indésirable s'est produit et à laquelle il s'est résorbé, du

---

<sup>31</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET LES ALIMENTS, *Lignes Directrices – Déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et par les consommateurs* Santé Canada

<sup>32</sup> Mathieu GAGNÉ, avec la collaboration de Mélanie BOURASSA-FORCIER, *Précis de droit pharmaceutique*, Éditions Yvon Blais, p. 252

<sup>33</sup> SANTÉ CANADA, *Lignes Directrices du programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) sur la déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et les consommateurs*, p 2

<sup>34</sup> Par exemple, dyscrasies sanguines ou convulsions qui n'entraînent pas d'hospitalisation mais dont les conséquences peuvent être lourdes sur la santé du patient

<sup>35</sup> Doris I. Stenver, "Pharmacovigilance : What to do if you see an adverse reaction and the consequences", *European Journal of Radiology* (2008), 66, p.185

début et de la fin de prise du médicament, et enfin la date des tests ou des analyses de laboratoire ainsi que les produits des santé concomitants<sup>36</sup>.

La déclaration faite par les consommateurs<sup>37</sup> est soumise aux mêmes exigences de renseignements : l'effet doit être décrit, le nom du produit doit être mentionné ainsi que les coordonnées d'une personne ressource avec laquelle Santé Canada pourrait prendre contact. Il est souhaitable que les consommateurs fassent leur déclaration en présence d'un professionnel de santé afin que la déclaration soit précise et complète.

La déclaration du professionnel de la santé ou du consommateur peut être faite directement auprès du détenteur de l'AMM.

Quels sont les intérêts et les limites qui peuvent être soulevées suite à ce type de déclaration ?

Elles sont de deux ordres. La déclaration est faite sur une base volontaire, ce qui signifie que toutes les déclarations qui pourraient être utiles à une révision du profil d'innocuité du médicament ne sont pas portées à la connaissance de Santé Canada. Par ailleurs, la déclaration des consommateurs non assistés par un professionnel de la santé peut manquer de précision et ne pas apporter tous les éléments nécessaires permettant une réévaluation du produit et au contraire, introduire des informations inexacts.

Lors de l'utilisation du médicament, le consommateur subit une altération de son intégrité physique (maux, rougeurs, démangeaisons, etc.) considérant que ceux-ci sont en lien direct avec la consommation du produit pharmaceutique, il déclare les troubles qu'il subit. Or, ceux-ci peuvent être, en effet, similaires à ceux portés sur la notice, mais il se peut qu'aucun élément probant démontrant un quelconque lien de causalité entre l'utilisation du médicament et les effets déclarés n'existe<sup>38</sup>. La survenance peut être tout simplement spontanée. Ces cas de figure portent à la connaissance des autorités des EI qui n'en sont pas et qui par conséquent sont susceptibles de fausser le rapport bénéfice-risque du médicament modifiant ainsi le profil

---

<sup>36</sup> SANTÉ CANADA, *Guide à l'intention des professionnels de la santé - La déclaration des effets indésirables et les renseignements concernant l'innocuité des produits de santé*, 2009, p. 2.

<sup>37</sup> SANTÉ CANADA, *Ligne directrice - Déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et les consommateurs*, en ligne : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ar-ei\\_guide-ldir-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ar-ei_guide-ldir-fra.pdf) (consulté le 28 mai 2013)

<sup>38</sup> Françoise HARAMBURU, Ghada MIREMONT-SLAMÉ, Katia MACQUIN, « Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité », (2002) 69 *Revue du Rhumatisme*. P. 346-348

d'innocuité. Cependant, il est nécessaire de rappeler ici que Santé Canada souhaite connaître tous les effets indésirables, même ceux qui sont présumés. Cependant, le traitement de la déclaration permettra dans une large mesure d'établir le lien de causalité ou au contraire de l'écarter grâce à une évaluation minutieuse des indices portés sur la déclaration.

Par ailleurs, en déclarant les effets indésirables tant auprès de Santé Canada qu'auprès du fabricant, une double déclaration peut ainsi voir le jour pour un seul EI. Cette double déclaration a pour conséquence de multiplier le nombre de déclarations et d'alourdir la charge des missions de surveillances des DAMM et de Santé Canada. On incite dès lors à une collaboration étroite entre les DAMM et Santé Canada afin de remédier à cet éventuel doublon.

Le défaut de déclaration obligatoire des EI par les professionnels de la santé est regrettable par certains aspects, car elle ne vient pas combler un vide laissé par l'absence de pouvoir de la part de Santé Canada d'obliger les compagnies à procéder à des évaluations post-commerciales. Pour obtenir des informations sur le rapport bénéfices/risques post- autorisation, Santé Canada est donc contraint de se tourner vers d'autres sources de renseignements tels que des organismes non gouvernementaux. Ces renseignements sont toujours de portée limitée ou vers des articles scientifiques mais qui souvent transmettent des résultats obtenus selon des méthodologies différentes<sup>39</sup>.

De plus, il est souligné que les professionnels de la santé ne sont pas suffisamment formés pour reconnaître les effets indésirables et, l'existence et les avantages de la déclaration peuvent leur être inconnus. Nous partageons l'avis que les professionnels n'ont pas le temps de faire des déclarations dans les conditions qui leur sont données actuellement<sup>40</sup>. En effet, il est judicieux de leur réserver un caractère facultatif, mais afin que ces déclarations soient de qualité et constituent une base fiable aux décisions scientifiques qui s'en suivront, il est nécessaire de mettre en place un système de déclaration en temps réel.

Cependant, lors des travaux devant le comité permanent de la santé dans le cadre de l'étude du projet de loi C-51, il a été précisé que le caractère obligatoire de la déclaration n'entraîne pas la

---

<sup>39</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Homologation progressive, Pouvoir d'exiger des études post-commercialisation*, Document de travail, Santé Canada, 2007

<sup>40</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, *La surveillance post-commercialisation des produits pharmaceutiques*, Rapport du Comité permanent de la santé, 2<sup>e</sup> sess., 39<sup>e</sup> légis. juin 2008, p.12

qualité ou la quantité des rapports sur les EI<sup>41</sup>. Lors d'une enquête menée par Santé Canada sur le caractère obligatoire de la déclaration par les professionnels de la santé dans plusieurs pays, il a été démontré que ces pays ne connaissent pas de plus-value lors de la détection des indices d'innocuité<sup>42</sup>.

On constate aussi que les déclarations volontaires ne sont pas représentatives de la réalité des EI. On estime à l'échelle mondiale que le système de déclaration ne dévoile qu'entre un et dix pour cent de tous les EI<sup>43</sup>. La solution réside aussi sans doute ailleurs. Nous suggérons à l'instar de ce qui avait été proposé par le projet de loi C-51 à l'article 20.7<sup>44</sup> qu'il est nécessaire d'envisager la déclaration obligatoire des EI par les hôpitaux<sup>45</sup> tels des projets dans ce sens qui ont vu le jour dans certains pays, notamment aux États-Unis. En effet, les *Centers for Disease Control and Prevention* ont mis en collaboration avec la FDA et la *Consumer Product Safety Commission* un projet selon lequel des EI sont décelés à partir de mots clés ou de diagnostics de tableaux du service des urgences<sup>46</sup>. À notre sens, les données qui en seraient extraites complèteraient la faible déclaration faite par les professionnels de la santé hors établissement de santé. Il faut noter que le Québec dispose déjà d'un système des déclarations d'accidents-incidents déjà requis dans le cadre des services de soins au sein des établissements publics de santé grâce auquel les EI peuvent être dénoncés<sup>47</sup>. Si la déclaration facultative pour les professionnels de la santé suscite des interrogations, celle à la charge des DAMM demeure une obligation.

---

<sup>41</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, Rapport du Comité permanent de la santé, préc., note 37, p.11

<sup>42</sup> Id.

<sup>43</sup> Mary.E Wiktorowicz et al, *Réseaux de recherche engagés dans la pharmacovigilance après la commercialisation aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France, en Nouvelle-Zélande, en Australie, en Norvège et dans l'Union européenne : Leçons pour le Canada*, Institut canadien pour la sécurité des patients, 2008, p.18

Mary WIKTOROWICZ et al., « Pharmacovigilance in Europe and North America : Divergent approaches », *Social Science & Medicine* (2012) 75, p. 166

Mary.E Wiktorowicz et al, *Surveiller les médicaments d'ordonnance, veiller à la sécurité des canadiens* (document de travail préparé sur commande), Conseil canadien de la santé, 2010, p.15

<sup>44</sup> Loi modifiant la loi sur les aliments et drogues et d'autres lois en conséquence, projet de loi C51 (dépôt et 1<sup>ière</sup> lecture – 8 avril 2008, 2<sup>e</sup> sess., 39<sup>e</sup> légis. (Can), art 20.7 « Tout établissement de soins de santé appartenant à une catégorie réglementaires est tenu de communiquer au ministre des renseignements concernant les renseignements indésirables liés à l'usage de produits thérapeutiques qui ont été observées chez les individus à qui il dispense des traitements médicaux.»

<sup>45</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, *Rapport du Comité permanent de la santé*, préc., note 37, p.11, M.E Wiktorowicz et al, préc., note 40 p. 18-20

<sup>46</sup> M.E Wiktorowicz et al, préc., note 40 p. 19

<sup>47</sup> *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, L.R.Q., c.S-5, art 183. 2

## 1.2. L'obligation de déclarer les EI à la charge des détenteurs d'autorisations de mise en marché

Obligatoire pour les DAMM, les conditions de leur réalisation sont définies par le *Règlement* ainsi que par les lignes directrices et documents d'orientation élaborés par Santé Canada à l'intention de l'industrie<sup>48</sup>.

Selon l'article c.01.016 du *Règlement*, il est interdit à tout fabricant de vendre un médicament à moins qu'il se conforme aux conditions de l'article c.01.017 et c.01.018, (c'est-à-dire à l'obligation d'établir un rapport sur les réactions indésirables et rapport de synthèse annuel et fiche d'observation). Les DAMM ont donc l'obligation de faire une déclaration de tout EI se produisant sur le sol canadien comme à l'étranger dans les 15 jours suivant la date à laquelle ils en ont été informés.

Par conséquent, l'obligation de déclarer les EI débute dès la vente. *A contrario*, ils ne sont pas tenus de faire de déclaration pour des produits qui sont abandonnés, voire pour les EI qui surviennent après la cessation de la vente. Or, Santé Canada peut leur demander tout de même de procéder à une déclaration. En outre, ils sont tenus de notifier les EI avant la cessation de la vente même si le délai de 15 jours s'achève après celle-ci.<sup>49</sup>

Selon que l'on se trouve sur le sol canadien ou sur le sol étranger, la nature de l'EI à déclarer n'est pas la même. Les effets survenus sur le sol canadien à dénoncer sont ceux qui sont graves. Les effets survenus à l'étranger déclarés sont les EI, quelle que soit la gravité et notamment les EI graves imprévus<sup>50</sup> liés à des produits étrangers du DAMM. Il s'agirait de produits comportant la même combinaison d'ingrédients actifs mais sans tenir pour autant compte des variations de forme posologique, de concentration, de voie d'administration ou d'indication et qui sont également commercialisés au Canada.<sup>51</sup>

---

<sup>48</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Documentation à l'intention de l'industrie- Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés*, Santé Canada

<sup>49</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Programme de déclaration à l'intention de l'industrie*, Santé Canada, art 2.4.4, p 10.

<sup>50</sup> *Règlement sur les aliments et drogues*, article c.01.016. Pour les déclarations canadiennes et étrangères, la prévisibilité est fondée sur les renseignements portés sur les documents canadiens pertinents, notamment la monographie du produit et l'étiquette du produit.

<sup>51</sup> DIRECTION DES PRODUITS DE SANTÉ COMMERCIALISÉS, *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés*, Santé Canada, 2011



Par ailleurs, tant au Canada qu'à l'étranger, les DAMM sont tenus de déclarer, autres les EI, ceux liés à l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu<sup>52</sup>. En effet, lorsque le médicament ne produit pas l'effet escompté, un EI peut se produire, se traduisant par une aggravation de la condition médicale pour laquelle le médicament avait été administré. Ce serait éventuellement l'hypothèse dans laquelle l'état d'un patient stabilisé se détériore en utilisant un médicament nouvellement prescrit.

Doivent être aussi déclarés les EI liés à une surdose. Cela permet d'assurer un suivi sur l'information donnée dans ce cas précis et notamment sur les symptômes, le traitement pour y remédier ainsi que les conséquences<sup>53</sup>.

Les DAMM sont aussi en charge de faire le suivi suite à des déclarations faites par les professionnels de la santé ou les consommateurs lorsque le fœtus ou l'embryon a été exposé à l'un de ses médicaments. Pour toute déclaration, il sera aussi nécessaire de voir quels ont été les produits utilisés éventuellement avant la gestation afin d'exclure toute confusion.<sup>54</sup>

Quelles sont les sources de déclaration relatives aux EI à partir desquelles les DAMM sont tenus de notifier. On considère qu'elles sont de deux sortes. On fait la distinction entre les sources sollicitées et les sources non sollicitées. Les déclarations non sollicitées sont celles qui sont adressées au DAMM, à un organisme de réglementation ou une organisation et proviennent d'un professionnel ou d'un consommateur. Il s'agit aussi de toutes les déclarations qui sont fondées sur des articles scientifiques. Celles qui sont définies comme sollicitées proviennent de « systèmes organisés de collectes de données, tels que les essais cliniques, les programmes de soutien et de prise en charge de la maladie et la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique ».<sup>55</sup> Les déclarations sollicitées sont souvent étrangères à un problème d'innocuité mais surviennent au cours d'interactions avec les patients dans des situations autres ayant une autre fin. Les déclarations sollicitées ne devraient intervenir que lorsqu'il existe « une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause

---

DIRECTION DES PRODUITS COMMERCIALISÉS, *Programme et Base de données de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance, un programme de MedEffet Canada*, 2011, paragraphe 2.1.2.1, p 8

<sup>52</sup> *Règlement*, article C.08.007 et c.08.008, Mathieu Gagné, précité note 30,

<sup>53</sup> M. Gagné, *id.*

<sup>54</sup> *Programme de déclaration à l'intention de l'industrie*, Santé Canada, précité note 29

<sup>55</sup> Définition donnée par l'ICH, *pec.*, note 26

de l'effet indésirable aux yeux du professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une AMM ».<sup>56</sup>

Afin de guider les DAMM dans leur démarche, le document d'orientation à l'intention de l'industrie définit les bonnes pratiques de gestion de dossier dans lesquelles un certain nombre de critères minimaux de déclaration sont exigés. On entend par là la dénomination du produit, les conditions d'utilisation, les circonstances liées au patient (âge, sexe, automédication), comment procéder à l'évaluation de l'identifiabilité du patient et du déclarant, à l'exposé de faits, à la gestion des renseignements complémentaires, à l'évaluation et codage des déclarations, aux ententes contractuelles et à la tenue de dossiers à des fins de vérifications. La déclaration doit se faire sur un formulaire du Conseil des organisations internationales des sciences médicales : CIOMS I.

Il est recommandé aux DAMM de se doter de procédures écrites afin de retracer la réception des déclarations, l'évaluation et la notification des EI.

Qu'il s'agisse des déclarations faites par les professionnels de la santé ou les consommateurs et les DAMM, la déclaration est réalisée auprès de la Direction des Produits de Santé Commercialisés (DPSC) et par l'intermédiaire du programme de surveillance des produits mis sur le marché au Canada appelé Canada Vigilance. Mis en place par Santé Canada, il s'agit aussi d'une vaste base de données qui recueille tous les renseignements sur les déclarations d'EI soupçonnés associés à des produits de santé et en conséquence au médicament. La déclaration peut être faite par le biais de différents moyens de communication<sup>57</sup>. L'utilisation de la déclaration en ligne est recommandée pour les professionnels de la santé<sup>58</sup>. En effet, les déclarations peuvent être effectuées sur un site appelé MedEffet. Les professionnels de la santé sont vivement incités à l'utiliser.

---

<sup>56</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *document d'orientation à l'intention de l'industrie*, Santé Canada précité note 17, p. 16

<sup>57</sup> Soit par téléphone au Bureau régional de Canada Vigilance en composant un numéro sans frais, soit en remplissant un formulaire en ligne, soit en télécopiant ou envoyant le formulaire par courrier ou en ligne à l'adresse : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

<sup>58</sup> DIRECTION DES PRODUITS DE SANTÉ COMMERCIALISÉS, *Lignes Directrices du programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) sur la déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et les consommateurs*, Santé Canada, 2006, p. 2.

Cette activité de pharmacovigilance est reconnue par les standards internationaux comme étant une des activités de base de la surveillance. Elle est intégrée dans le droit de plusieurs pays, notamment aux États-Unis<sup>59</sup> et dans l'Union Européenne. A titre d'exemple, la réforme européenne de 2010 a mis en place une procédure commune de déclaration des EI que le DAMM soit bénéficiaire d'une AMM national ou communautaire. La nature des EI à notifier ainsi que le caractère obligatoire ou facultative en fonction des personnes qui déclarent est identique à celui du régime juridique canadien.

L'obligation de déclarer les EI n'est pas la seule obligation à la charge du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché, il doit aussi fournir plusieurs rapports qui témoignent à différents moments du profil d'innocuité des médicaments qu'ils commercialisent. Cette obligation est récente en droit canadien.

## **2. Le rapport périodique de synthèse à la charge des détenteurs d'autorisation de mise sur le marché : un renforcement du pouvoir du ministre de la santé en matière de pharmacovigilance**

Jusqu'à présent, il était impossible pour le ministre d'exiger des rapports de synthèse annuels sauf lorsqu'il existait un doute sérieux sur l'innocuité d'un produit. Pour pouvoir demander un tel rapport, le ministre devait avoir préalablement étudié les rapports sur les effets indésirables.

Depuis 2010, Santé Canada a modifié sa législation pour renforcer le pouvoir du Ministre afin d'être ainsi plus impliqué dans la phase de pharmacovigilance.

Ainsi, en novembre 2010, le projet pilote axé sur les risques pour l'examen du cadre réglementaire des Rapports périodiques de pharmacovigilance (PECR-RPPV) et l'adoption de la

---

<sup>59</sup> FOOD AND DRUG, "MedWatch : The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Programm », en ligne : <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> consulté le 20 août 2013

directive de l'ICH EC2 permettait aux titulaires sur une base volontaire d'émettre des rapports périodiques de pharmacovigilance relatifs aux médicaments commercialisés<sup>60</sup>.

Le projet pilote s'appliquait au RPPV présentés volontairement par les DAMM de produits pharmaceutiques. Le projet avait pour objectif de cerner rapidement les problèmes éventuels liés à l'innocuité du produit, assurer la conformité des pratiques effectuées par Santé Canada avec les pratiques exemplaires de pharmacovigilance au niveau international. Il s'agissait aussi de mesurer le rendement de Santé Canada dans ces activités afin de dégager les besoins pour soutenir l'examen continu des RPPV.

Le *Règlement* sur les aliments et drogues ainsi que les lignes directrices à l'intention des détenteurs d'autorisation ont fait l'objet d'une proposition de modification concernant l'obligation de transmettre les rapports annuels de synthèse des déclarations au ministre lorsque le rapport bénéfices-risques a changé.

Au travers de cette modification du *Règlement*, les fabricants sont obligés d'informer le ministre lorsqu'il y aura modification du rapport bénéfices-risques.<sup>61</sup>

Par ailleurs, ces pratiques sont déjà mises en place par les partenaires internationaux, dont l'Union européenne, et sont définies dans le cadre des lignes directrices de l'ICH. Ceci participerait encore d'avantage à l'harmonisation internationale du droit du médicament mise en place dès les années 1990 et à l'intégration du droit international pharmaceutique dans le droit national canadien.

Défini par l'article c.01.018, le rapport de synthèse annuel comprend une analyse critique et concise des réactions indésirables et des réactions indésirables graves à un médicament<sup>62</sup>. C'est à partir de cette analyse que le fabricant évalue si les risques et avantages connus du médicament ont changé de façon importante durant la période comprise par le rapport. Il fait en conséquence état de ses conclusions dans le rapport en question. S'il s'avère qu'il y a eu un changement

---

<sup>60</sup> ICH, *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de pharmacovigilance relatifs aux médicaments commercialisés* – ICH, directive EC2 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis-psur-rrp\\_pecr-rppv-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis-psur-rrp_pecr-rppv-fra.php))

<sup>61</sup> *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues* (rapports sur les réactions indésirables aux drogues) DORS/2011-31, Gazette du Canada, ARCHIVÉ, 10 février 2011

<sup>62</sup> *Règlement sur les aliments et drogues*, préc. note 9, art c.01.018. «Le fabricant prépare un rapport de synthèse annuel sur les renseignements concernant les réactions indésirables à une drogue et les réactions indésirables graves à une drogue dont il a reçu communication ou a eu connaissance au cours des douze derniers mois. »

important dans le cadre de la préparation du rapport, il doit en informer immédiatement le Ministre.

Dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité de la drogue et de son efficacité, le Ministre peut demander par écrit au fabricant de lui présenter des rapports de synthèse annuels ou des fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues du fabricant ou les deux s'il l'estime utile.<sup>63</sup>

Un délai raisonnable sera fixé par le Ministre selon les circonstances pour la présentation du rapport annuel et /ou des fiches après avoir donné la possibilité au TAMM de se faire entendre<sup>64</sup>.

Cela permettra au Ministre d'être d'avantage impliqué dans l'évaluation post-commerciale des médicaments.

En revanche, suite à l'examen des rapports sur les effets indésirables survenus au Canada et à l'extérieur qui laisse des doutes sur l'innocuité du médicament, le Ministre conserve toujours son pouvoir de demander par écrit les fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves et le rapport de synthèse annuel.

Dans des circonstances particulières le fabricant peut produire un rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation<sup>65</sup>.

Le rapport comprend une analyse critique et concise des réactions indésirables et des réactions indésirables graves au médicament, ainsi que les fiches d'observation portant sur tout ou partie des réactions indésirables et réactions indésirables graves connues du fabricant et associées au sujet de préoccupation objet de la demande du Ministre.

De façon identique à la remise du rapport prévu à l'article c.08.018 du *Règlement*, le Ministre laisse un délai raisonnable au fabricant au terme duquel le rapport doit être déposé, et ce, après

---

<sup>63</sup> *Règlement*, art c.01.018 (5)

<sup>64</sup> *Règlement*, art c.01.018 (6)

<sup>65</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Cadre de vigilance*, Santé Canada, art 4.1.4 p 14

Règlement art c.01.019 : *Le ministre peut, aux fins d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la drogue, demander par écrit au fabricant de lui présenter un rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation.*

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Document d'orientation à l'intention de l'industrie, Santé Canada, préc., note 35, art 1.5.1.3 p. 4

avoir donné au fabricant le droit de se faire entendre. Si le risque est grave et imminent, le délai peut être inférieur à 30 jours.<sup>66</sup>

En 2013, Santé Canada va plus loin en adoptant la Ligne directrice de l'ICH, intitulée : « Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques - ICH EC2 (R2) ». Celle-ci est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> mars 2013. Cette adoption annule et remplace la directive de l'ICH EC2 (R1)<sup>67</sup>.

Ainsi, désormais Santé Canada afin de s'aligner sur les meilleures pratiques internationales et réduire le fardeau de l'industrie pharmaceutique, permet de présenter soit un rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV), tel que défini dans l'avis de 2010<sup>68</sup>, ou un rapport d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR).

Les modifications apportées au *Règlement* sont de véritables améliorations en matière de surveillance post-commerciale, mais suscitent aussi des interrogations.

Bien qu'il soit sans doute trop tôt pour constater les répercussions de cette réforme, il est cependant important d'entrevoir les enjeux et les limites.

Lorsque le règlement a été soumis à la consultation, les compagnies pharmaceutiques parties prenantes ont affirmé qu'elles informaient déjà le ministre des problèmes d'innocuité qui ressortaient lors de l'élaboration des rapports de synthèse annuels laissant apparaître un changement significatif dans le rapport bénéfice - risque. Il n'y aurait donc pas de changement avec la pratique existante et cela n'entraînerait pas de coûts supplémentaires pour le DAMM.

Mettre à la charge du DAMM une obligation d'informer le ministre par la remise du rapport de synthèse permet une plus grande implication du ministre dans cette phase du cycle du médicament. Cependant, bien que le ministre n'ait pas de pouvoir de retirer un médicament du marché, il a la faculté de suspendre l'avis de conformité, empêchant ainsi la compagnie pharmaceutique de vendre ledit médicament. Le fabricant doit par ailleurs conserver les dossiers

---

<sup>66</sup> *Règlement*, art c.01.019 (3)

<sup>67</sup> ICH EC2 (R1), « Avis concernant la mise en place du projet pilote de Santé Canada axé sur les risques pour l'examen du cadre réglementaire des Rapports périodiques de pharmacovigilance ».

<sup>68</sup> Note 40

de rapport et les fiches d'observation pendant 25 ans. Cette durée s'harmonise avec celle de la conservation des dossiers relatifs aux essais cliniques<sup>69</sup>.

En revanche, une critique peut être adressée à l'efficacité de cette réforme, car, en effet, il n'est pas prévu dans les articles en question une quelconque sanction spécifique s'il y avait un défaut dans la réalisation de cette obligation.

Ces activités de surveillance ne sont véritablement efficaces que si elles sont suivies de la communication efficace de leurs résultats. Pour cela, Santé Canada met en place des outils qui permettent de transmettre les données relatives au profil d'innocuité et à l'efficacité du médicament. Cette connaissance du risque permet ainsi aux professionnels de la santé et aux consommateurs de prendre les décisions qu'ils jugent opportunes sur l'utilisation du médicament et aux DAMM et à Santé Canada de mettre en place des études post-autorisation, mais aussi décider du maintien ou éventuellement du retrait du marché.

### **3. Les outils de communication du risque**

Santé Canada a lancé en 2005 *MedEffet Canada* afin d'améliorer l'accès aux renseignements en matière d'innocuité suite aux déclarations d'EI et de donner un guichet unique pour les activités et les programmes de surveillance pour les médicaments mis sur le marché. Ainsi, les consommateurs et les professionnels de la santé ont accès à un panel de programmes, de services et de produits qui les informent sur l'évolution du profil d'innocuité<sup>70</sup>. À cette fin, plusieurs sources d'informations sont mises en place ayant chacune une mission propre. Par exemple, sont communiqués les avis et les retraits qui permettent aux professionnels de la santé et aux consommateurs d'obtenir rapidement de nouveaux renseignements sur les médicaments au fur et à mesure de leur disponibilité. La base de données *Canada Vigilance* permet de donner accès aux rapports d'EI soumis à Santé Canada. Le Canada a par ailleurs été le premier pays

---

<sup>69</sup> Santé Canada, *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues* (Rapports sur les réactions indésirables aux drogues) Résumé de l'étude l'impact de la réglementation, 2009, p 2

<sup>70</sup> SANTÉ CANADA- Ligne directrice – Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains, 2008

industrialisé à communiquer ce type de rapports<sup>71</sup>. Quant au *Bulletin canadien des effets indésirables*, ils renseignent sur les EI graves ou imprévus soupçonnés d'être associés à des produits de santé commercialisés au Canada grâce aux articles et aux données qui le composent. Bien qu'il y ait une véritable volonté de la part de Santé Canada de faciliter la communication pour les différents partenaires, le système mis en place a aussi fait l'objet de critiques lors des travaux du Comité permanent de la santé dans le cadre de l'étude du projet de loi C-51<sup>72</sup>. En effet, alors que certaines parties soulignaient que l'utilisation de *MedEffet* n'était aisée et qu'il était regrettable de ne pas connaître les analyses qui étaient réalisées après la réception des rapports de déclaration, d'autres regrettaient qu'elle ne constituait pas la seule base de données comportant des informations sur les EI<sup>73</sup>. En effet, il existe des bases de données constituées par les industries pharmaceutiques ainsi que celles qui sont alimentées par des instituts de recherche. Le manque de collaboration entre les différents organismes détenteurs ne facilite pas la cohérence des données en matière d'EI.

En outre, *MedEffet* est une base essentiellement consacrée à l'innocuité. Pour obtenir des renseignements sur l'efficacité des médicaments, il faut alors se référer à des bases de données différentes: telles le système d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits exploité en collaboration avec le *Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés* et le *Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux*, œuvre collective de l'*Institut canadien d'information sur la santé* (ICIS) de Santé Canada et enfin de l'*Institut canadien de la sécurité*<sup>74</sup>.

Cette diversité, à notre sens, est nuisible, car, d'une part, elle diversifie les sources et, d'autre part, elle crée de la confusion chez celui qui souhaite obtenir des renseignements fiables. L'idée pour contrevenir à ces inconvénients liés à la diversité des bases de données serait d'élaborer des accords d'échanges de données entre les divers organismes détenteurs voire de créer une seule et même base de données.

---

<sup>71</sup> Mary.E Wiktorowicz et al, précité note 40, p. 14

<sup>72</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, Rapport du Comité permanent de la santé, préc., note 37, p. 8

<sup>73</sup> *Id.*

<sup>74</sup> *Id.*



Cependant, certains pays sont allés plus loin dans la mise en place d'une communication plus transparente. Le droit européen, a répondu aux critiques qui étaient dirigées vers son manque de transparence<sup>75</sup> en consolidant la mise en place d'une base de données centrale *Eudravigilance* avec laquelle tous les portails web des États membres sont en relation permanente. Un accès au public est aussi privilégié afin de le tenir régulièrement informé des évolutions des rapports bénéfices-risques des médicaments au sein de l'Union<sup>76</sup>. La base de données *Eudravigilance* comprend autant des données sur l'innocuité que sur l'efficacité lorsque celle-ci démontre l'existence d'EI.

Bien que le droit canadien prévoie dans son corpus des procédures de surveillance reconnues internationalement, Santé Canada souhaitait renforcer le système tant par la reconnaissance d'une nouvelle approche que par l'amélioration de la surveillance grâce à de nouvelles activités.

Le projet de loi C51 a été déposé dans ce sens mais n'a pas connu le succès escompté. Il est nécessaire de voir plus précisément, dès à présent, quelles sont les améliorations apportées depuis le refus de la réforme pour envisager ensuite ce que le système devrait supporter de réformes pour être conforme aux standards internationaux de pharmacovigilance.

## **II. Le système de pharmacovigilance canadien ou la quête d'une standardisation de la norme : une démarche frileuse**

Malgré les attentes du public, le régime juridique canadien n'a pas réussi à intégrer la réforme de la pharmacovigilance qu'il espérait. En effet, le projet de loi C-51 s'inscrivait dans une refonte de la réglementation des produits pharmaceutiques. Longuement développée dans un

---

<sup>75</sup> « Europe et pharmacovigilance : appliquer la nouvelles réglementation et aller au-delà », (2006) 26 *La Revue prescrire*, n. 274, p. 544

International Society of Drug Bulletins and Medicines in Europe Forum, « Pharmacovigilance en Europe : les propositions de la Commission européenne mettent la population en danger », 2009, p.7

« Pharmacovigilance : un projet inacceptable de la Commission européenne », (2008) 28 *La revue Prescrire*, n. 296, p. 461

<sup>76</sup> *Règlement (CE) 726/2004*, art 26

document de Santé Canada, elle permettait au Canada de considérer le produit pharmaceutique dans son ensemble et, de contrôler en conséquence plus facilement le risque qui pouvait survenir. Depuis, Santé Canada tente frileusement de mettre en place quelques améliorations qui tendent vers une approche globale du cycle de vie. Par ailleurs, là où des activités de surveillance devraient être obligatoires, elles restent facultatives et laissées à la discrétion des acteurs.

## **1. Les propositions du projet de loi C-51 en matière de surveillance post-commercialisation ou le refus d'une réforme de fond**

### **1.1. La reconnaissance d'un cycle de vie du médicament ou une appréciation globale et évolutive du risque n'a pas séduit certains acteurs canadiens**

Il est reproché au système de surveillance canadien de ne pas installer un contrôle continu du risque tout au long de la vie du médicament, c'est-à-dire des essais cliniques jusqu'à l'utilisation par une large population du médicament une fois que celui-ci est mis sur le marché<sup>77</sup>. Dans le plan de renouveau il était recommandé de « passer d'un système de réglementation réactif à une approche proactive<sup>78</sup> ».

#### **1.1.1. Une vision chronologique des caractéristiques du médicament**

En effet, actuellement, Santé Canada intervient de façon sporadique, uniquement à certains moments du cycle de vie du médicament, notamment lors du contrôle préalable à la mise en marché dans le cadre de la phase des essais cliniques ou encore lors de l'évaluation de la présentation de drogue nouvelle pour l'octroi de l'avis de conformité. Mais, jusqu'à très récemment, dès lors que le médicament ne causait pas d'effet indésirable ou qu'aucune

---

<sup>77</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Le cadre de l'homologation progressive*, Document de conception aux fins de discussion, Santé Canada, 27 et 28 novembre 2006, p. 5 et 6

<sup>78</sup> SANTÉ CANADA, *Plan de renouveau : transformer l'approche de la réglementation des produits de santé et des aliments au Canada*, 2006

modification n'y avait été portée par le fabricant, Santé Canada pouvait ne pas en faire le contrôle<sup>79</sup>. Depuis 2011, grâce à l'obligation qu'ont les DAMM de faire des RPPV, un suivi est désormais réalisé<sup>80</sup>.

Or, le régime actuel canadien de réglementation des médicaments, nous l'avons dit, subit des pressions constantes d'instances internationales avec lesquelles Santé Canada souhaite coopérer<sup>81</sup>. Cette collaboration demande au droit canadien de repenser la nature du contrôle et d'instaurer une surveillance dans le temps.

En effet, les systèmes internationaux s'éloignent de la concentration sur l'étude des médicaments avant la mise en marché pour y préférer une approche basée sur un cycle de vie. Au sein du droit pharmaceutique européen, il a toujours existé un système de surveillance fondé sur une idée de chronologie de vie du produit pharmaceutique, facilitant ainsi le contrôle continu des médicaments par les autorités nationales ou l'Agence européenne du médicament et assurant une évaluation des risques et des bénéfices tout au long des étapes de vie du médicament<sup>82</sup>. Par ailleurs il assure le suivi de médicament en exigeant une réévaluation quinquennale du produit<sup>83</sup>. Le système américain impose un examen unique 18 mois après l'homologation du produit ou après l'utilisation par 10 000 patients<sup>84</sup>.

Aujourd'hui, la réforme européenne sur la pharmacovigilance adoptée en 2010 et mise en application en 2012 ne remet pas en cause le modèle. Bien au contraire, le système est renforcé par un plus grand suivi, par la mise en place de nouvelles responsabilités, par une plus grande

---

<sup>79</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Le cadre de l'homologation progressive, Document de conception aux fins de discussion*, préc., note 56

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Bref historique de la réglementation des médicaments au Canada Santé Canada* (3 août 2007), en ligne : < [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie_f.html) >

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Cadre de vigilance des produits de santé*, préc., note 8, p. 9

<sup>80</sup> P. 10

<sup>81</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Cadre de vigilance pour les produits de santé*, préc., note 8, p 3. Les négociations actuelles de Libre-Échange entre l'Europe et le Canada en sont un exemple.

Mary E. Wiktorowicz et al, "Keeping an eye on drugs...keeping patients safe. Active monitoring systems for drug safety and effectiveness in Canada and internationally". Commandé par le Conseil canadien de la santé (2010), p.18

<sup>82</sup> Geneviève MICHAUX, «Introduction», *European Journal of Consumer Law*, (2009), 2-3, p. 229

<sup>83</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO 28 novembre 2001 L331 p.67, art 24

<sup>84</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, Rapport du Comité permanent de la santé, préc., note 37 ,p. 4

transparence et coordination entre les différents acteurs intervenant tant dans les procédures nationales que communautaire et par une planification renforcée.

Le projet de loi C-51 tentait de reprendre les exigences internationales autour de plusieurs thèmes. La réforme avait pour but de moderniser le système grâce à l'adoption d'une approche dite d'homologation progressive<sup>85</sup>. Elle est préconisée pour mettre en place une gestion d'un cycle de vie durant lequel les autorités réglementaires prendraient des décisions sur un cumul de preuves accumulées tout au long de la vie du produit<sup>86</sup>. La nécessité d'avoir une surveillance continue pour réagir de façon proactive à des EI graves, à des interactions avec d'autres médicaments, à des effets à long terme sur des groupes de patients non étudiés lors des essais cliniques<sup>87</sup> et qui ne peuvent pas être décelés avant la commercialisation est aussi avancé. Il s'agit en effet de faciliter le transfert efficace des connaissances tout au long du processus réglementaire et ainsi permettre de réévaluer le rapport bénéfices-risques au fur et à mesure que la connaissance du médicament augmente au fil de son cycle de vie. Mais aussi, la gestion de tout le cycle du médicament permettrait une amélioration de « la gestion des charges de travail et un meilleur rendement de l'organisme réglementaire et les experts grâce à une planification de l'entrée du médicament dans la démarche d'examen ».<sup>88</sup> La pharmacovigilance, qui prévoit une telle évaluation, devrait la planifier dès les essais cliniques. En effet, il est démontré que la planification avancée des EI et l'adoption d'approches de gestion des risques entraîne une meilleure administration des soins en réduisant le besoin de retirer un médicament du marché<sup>89</sup>. Cette prévision serait alors intégrée dès le départ du cycle de vie du médicament dans le cadre d'un système de pharmacovigilance.

Cette idée de cycle de vie a été très longuement discutée lors des débats parlementaires. Face à la volonté du gouvernement de mettre en place une telle approche<sup>90</sup>, certains députés ont souligné qu'elle n'est acceptable qu'à la condition de maintenir des critères de pré-approbation

---

<sup>85</sup> *Id.* p.3

<sup>86</sup> *Id.*

<sup>87</sup> Enfants et femmes enceintes

<sup>88</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Homologation progressive, planification de la gestion du cycle de vie des médicaments*, Santé Canada, p. 2

<sup>89</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, « Gestion de cycle de vie », Santé Canada : en ligne : <[http://www.hc-gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie\\_f.html](http://www.hc-gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie_f.html)>

<sup>90</sup> CANADA, Débats de la chambre des communes, 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis., préc., p 1710 (M. Steven Fletcher, secrétaire parlementaire pour la santé, PCC)

rigoureux. D'autres membres de l'assemblée craignaient que le cycle de vie ne diminue en contrepartie l'intensité de la phase de recherche et réduisent les essais randomisés à double insu pour mettre de façon précoce les médicaments sur le marché<sup>91</sup>.

Or, à notre sens, le cycle de vie est le moyen pour l'autorité décisionnelle de recueillir suffisamment de données afin de pouvoir avoir une vue d'ensemble et d'anticiper les problèmes d'innocuité ou d'efficacité. Cependant, pour cela, il est nécessaire de mettre en place un plan de pharmacovigilance dès la phase de la recherche ou lors de la demande de l'AMM.

### **1.1.2. La nécessité de mettre en place un système de pharmacovigilance par le DAMM**

Dans le cadre du renforcement de la sécurité sanitaire, il n'est envisageable d'invoquer l'adoption de l'homologation progressive sans réaliser un système de pharmacovigilance. Celui-ci répond à un but précis et des missions sont associées à sa mise en place. Il permet de procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour envisager toutes les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum voire de prendre toutes les décisions appropriées allant notamment jusqu'à la mesure ultime consistant à retirer le médicament du marché<sup>92</sup>. Dans le cadre d'un système de pharmacovigilance, un système de gestion des risques est mis en œuvre pour chaque médicament. Celui-ci doit être tenu à jour. Toutes les données qui en émanent sont surveillées afin de repérer l'apparition de risques nouveaux ou des changements dans les risques existants ou dans les rapports bénéfice/risques<sup>93</sup>.

Plusieurs pays ont adopté cette vision. À titre d'exemple, l'Union européenne consolide en 2010 la surveillance et le suivi des médicaments autorisés sur le marché européen en imposant à tout DAMM au sein de l'Union européenne de mettre en place un système de pharmacovigilance

---

<sup>91</sup> CANADA, DÉBATS DE LA CHAMBRE DES COMMUNES, 2e sess., 39e légis., préc., note 19, 30 avril, p. 1620 et 1635 (Christiane Gagnon), p. 1640 et 1650 (Judy Wasylycia-Leis). Ce sont sans doute ces deux députés qui ont montré le plus de réticence

<sup>92</sup> Directive 2001/83/CE, préc., note 78, art 104.1

Grant CASTLE, Robin BLANEY, "EC Pharmacovigilance Regulation", *European Journal of Consumer Law* 2-3 2009 p 322

<sup>93</sup> Directive 2001/83 CE, art 104.3 (e)

dont les mesures s'apparentent à celles de la gestion des risques. Pour cela, il doit avoir à sa disposition, de façon continue et permanente, une personne responsable pour la pharmacovigilance possédant les qualifications appropriées qui l'accompagne dans l'accomplissement de ses missions.<sup>94</sup>

Désormais, le DAMM est tenu de bâtir un dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF)<sup>95</sup> pour chacun des médicaments à usage humain qui devra comprendre des données clés et les documents relatifs aux activités de surveillance mises en place par le DAMM, (notamment des renseignements sur la personne qui est responsable à ses côtés, la liste des sites qui sont concernés par les opérations de pharmacovigilance, quelle est l'organisation et les procédures qui interviendront pour assurer le suivi permanent de la gestion des risques). Ce dossier est mis à disposition sur demande.

Afin de s'assurer de son efficacité, il appartient au DAMM de réaliser un audit périodique de son système de pharmacovigilance. Les principaux résultats issus de cet audit sont consignés dans le dossier permanent. À la lecture de ceux-ci, si des problèmes étaient constatés, le DAMM met en œuvre un plan d'action opportun pour y remédier.

Ce que souhaite le législateur européen est d'avoir constamment une photographie très précise de toutes les personnes qui interviennent dans le système de pharmacovigilance. Cela permet aussi à terme d'avoir un suivi sur le rapport bénéfices-risques du médicament.

En revanche, ce système soulève aussi des préoccupations pour les DAMM qui sont souvent des firmes pharmaceutiques. Il est reproché à cette mise en place du système et à toute gestion qui y est attachée de représenter un coût non négligeable pour les firmes en termes de personnel et de frais, notamment pour le maintien du dossier permanent.

Le droit canadien dans sa réforme d'homologation progressive n'avait pas envisagé explicitement un tel système de pharmacovigilance, mais souhaitait renforcer les pouvoirs du ministre.

---

<sup>94</sup> *Directive 2001/83CE*, préc., note 78, art 104.3 a).

*Id.* art 104.3 dernier paragraphe : « La personne doit demeurer et exercer ses activités dans l'Union. Ses coordonnées sont communiquées à l'Agence européenne du médicament » :

<sup>95</sup> Acronyme Anglais pour Pharmacovigilance System Master File

### **1.1.3. Renoncement à de nouveaux pouvoirs confiés au ministre en matière de pharmacovigilance et au renforcement des sanctions en présence de non-conformité.**

Actuellement, dans les cas de non-conformité à la *Loi* et au *Règlement*, Santé Canada peut toujours prendre des mesures règlementaires d'application. Lorsqu'il le fera, il analysera inmanquablement les circonstances entourant le non-respect des dispositions relatives à la pharmacovigilance et surtout les conséquences en termes de risque pour la santé, si l'acte a été volontairement commis et s'il s'agit d'agissements répétés, mais il s'agit là de dernier recours, car Santé Canada privilégie la coopération et la collaboration<sup>96</sup>.

Le projet de loi dans son chapitre « Administration et application de la loi » accordait de nouveaux pouvoirs au ministre, notamment celui d'ordonner le rappel d'un produit thérapeutique s'il était d'avis qu'il présente un risque grave ou imminent de préjudice à la santé<sup>97</sup>. Ce pouvoir de rappel pouvait être associé avec celui de demander une injonction à un tribunal compétent dans certaines circonstances, tout cela devant être précisé par voie règlementaire<sup>98</sup>. Par ailleurs de lourdes sanctions financières<sup>99</sup> venaient consolider les nouvelles missions du Ministre.

Ce pouvoir de retrait susceptible d'être exercé par le Ministre a fait l'objet d'un certain nombre de contestations, dont la principale était fondée sur l'inquiétude selon laquelle le Ministre aurait trop de pouvoirs et pourrait exercer ceux-ci de manière discrétionnaire et entraîner ainsi des retraits abusifs<sup>100</sup>. Les députés exigeaient notamment une transparence et une reddition des comptes<sup>101</sup>. D'autres députés ont souligné le manque d'indépendance de Santé Canada avec les firmes pharmaceutiques pouvant engendrer un conflit d'intérêt pour le Ministre. Ils joignaient à leurs commentaires la proposition selon laquelle un organisme indépendant pourrait accompagner le Ministre dans cette démarche<sup>102</sup>. L'idée peut être séduisante, d'une part, pour

---

<sup>96</sup> Mathieu Gagné. Précis de droit pharmaceutique, préc., note 22

<sup>97</sup> *Projet de loi C-51*, préc., note 16, art 24(1)

<sup>98</sup> *Projet de loi C-51*, préc., note 16, art 24.1(1)

<sup>99</sup> *id.* art 31 (3) b : Amende maximale 500 000 dollars et un emprisonnement de 18 mois ou l'une de ces deux peines.

<sup>100</sup> CANADA, Débats de la chambre des communes, 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis., préc., note 19, 1<sup>er</sup> juin 2008, p.1625 et 1640 (nicole Demers) p.1650 (Denise Savoie)

<sup>101</sup> CANADA, Débats de la chambre des communes, 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis., préc., note 19, 1<sup>er</sup> juin 2008, p.1605 (Caroline Bennett)

<sup>102</sup> CANADA, Débats de la chambre des communes, 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis., préc., note 19, 1<sup>er</sup> juin 2008, p.1605 (Caroline Bennett)

éventuellement contrôler une trop grande proximité avec les industries et, pour d'autre part, pour faire un second niveau de contrôle sur les conséquences d'un rapport risques-bénéfices qui serait déficitaire. Pour d'autres députés, au contraire, le système semblait être désormais incontournable, car basé sur une politique de collaboration avec Santé Canada : le rappel des médicaments à risque se faisant de façon volontaire par les industries pharmaceutiques. Or, la question est de savoir quels sont les moyens de coercition que dispose le Ministre lorsque la bonne volonté cesse. L'application de sanctions sévères permettrait aux industries récalcitrantes de revenir sur leurs intentions<sup>103</sup> lorsqu'aujourd'hui, le droit positif ne prévoit que de très faibles amendes.

Pour mettre en place une telle approche, le projet d'homologation progressive propose un ensemble de moyens pour assurer la planification de la surveillance tout au long du cycle de vie du médicament. Aujourd'hui, bien que la notion de cycle de vie et de surveillance continue ne soient pas adoptées, Santé Canada prend cependant l'initiative de mettre en place certains de ces outils pour renforcer le système de pharmacovigilance. Toutefois, les améliorations sont frileuses car Santé Canada laisse le choix aux acteurs de les réaliser alors que l'Union européenne par exemple a choisi de les exiger.

## **2. Des améliorations au système de surveillance post-commercialisation nécessaires pour répondre aux standards internationaux : rendre obligatoire des activités de surveillance facultatives**

Certaines activités de surveillance exigées dans le système européen sont déjà présentes en droit canadien, mais leur réalisation est laissée à la discrétion des DAMM. Leur caractère facultatif donne au système de pharmacovigilance un aspect aléatoire car dépendant du bon vouloir des intervenants. Afin d'obtenir un système uniforme, il est sans doute souhaitable de rendre

---

<sup>103</sup> CANADA, *Débats parlementaires*, Bibliothèque du Parlement, Résumé Législatif, « Projet de loi C-51 : Loi modifiant la loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence, 21 avril 2008, (révisé le 24 juillet 2008), p. 11



certaines activités obligatoires telles celle de l'établissement d'un plan de gestion des risques ainsi que la réalisation des études post-autorisation.

a) Un plan de gestion des risques ou des mesures appropriées pour une modification éventuelle du risque

Un plan de gestion des risques (PGR) :

« vise à définir les questions d'innocuité au début d'un cycle de vie d'un produit pharmaceutique, à élaborer des méthodes pour quantifier et évaluer ce risque, à mettre en place les mesures de gestion des risques qui seront ensuite suivies et évaluées afin de déterminer les risques qui ne peuvent être observés que dans un contexte de suivi après la mise en marché »<sup>104</sup>.

En droit canadien, le système de pharmacovigilance évolue graduellement. Bien que n'étant pas prévu dans la *Loi* ou le *Règlement*, il souligne l'importance du plan de gestion des risques et le considère comme un élément incontournable du système de surveillance. Il s'appuie sur les lignes directrices de l'ICH. Ainsi, en février 2009, Santé Canada a émis un avis relatif à la mise en œuvre provisoire de deux ans des plans de gestion des risques définis par la ligne directrice ICH relatives aux plans de pharmacovigilance (ICH 2E2)<sup>105</sup>.

Ces plans de gestion sont composés de plusieurs éléments. Un profil d'innocuité, qui est en réalité un résumé des renseignements importants sur la sécurité du médicament, est mis en place. Il permet de découvrir les lacunes dans ces connaissances d'innocuité. Celui-ci est accompagné d'un plan de pharmacovigilance destiné à identifier et à caractériser les problèmes d'innocuité connus ou potentiels grâce à une description du profil d'innocuité du médicament et enfin d'un plan de réduction des risques, détaillant les approches visant à diminuer les risques déjà identifiés comme ceux qui sont possibles.

---

<sup>104</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Cadre de vigilance pour les produits de santé*, paragraphe 4.1.5, p14

<sup>105</sup> <http://www.hc.sc.ca/ahc-asc/activit/about-apropos/index-fra.php#val>, (consulté le 20 mai 2013)

Ils sont fournis par les titulaires d'AMM en présence d'une nouvelle substance active, de tous les produits biologiques, de tous les produits retirés du marché pour des questions d'innocuité et qui sont commercialisés à nouveau au Canada et pour tout signal émergent lié à l'innocuité et préalable à l'AMM<sup>106</sup>.

Santé Canada a achevé sa mise en œuvre provisoire en février 2011 et étudie actuellement des plans de gestion de risques présentés volontairement par les promoteurs ou les titulaires d'AMM<sup>107</sup>. Bien que leur contenu soit très similaire à celui des PGR européens, leur fourniture n'est toutefois pas une obligation est repose sur le volontariat des DAMM. En vertu de l'actuel *Règlement*, Santé Canada ne peut pas exiger du DAMM la soumission d'un PGR tant avant la demande d'AMM qu'au cours des activités post-autorisation alors qu'il devrait lui en être donné la possibilité lorsqu'il estime que les risques présents en cause sont de nature à modifier le rapport bénéfices-risques.

Cependant, si le PGR devait faire l'objet d'une réforme, le texte juridique qui le mettrait en place devrait prévoir un contenu précis à fournir dans les PGR. En effet, il a été reproché au droit européen de ne mettre en place que des PGR au cas par cas et avec des contenus fluctuants. Cela entraînerait une évaluation aléatoire d'un produit à un autre<sup>108</sup>.

Le défaut d'obligation de PGR devrait être cependant compensé par l'obligation pour le DAMM de procéder à des études de post-commercialisation afin de surveiller l'évolution du rapport bénéfices-risques. Or, il n'en est rien. Bien que celles-ci soient régulièrement effectuées par les DAMM, elles ne possèdent pas pour autant un caractère obligatoire.

## **2.1. Des études post-commercialisation ou le médicament sur surveillance**

Lorsqu'on parle d'EI (risque) en matière de médicament, on analyse les conséquences que celui-ci peut engendrer sur la santé publique. Nous ne cessons de le souligner, certains effets

---

<sup>106</sup> DIRECTION DES PRODUITS DE SANTÉ COMMERCIALISÉS, *Cadre de vigilance pour les produits de santé*, préc., note 103, paragraphe 4.1.5, p 14

<sup>107</sup> *Id.*

<sup>108</sup> M.E Wiktorowicz et al, préc., note 40, p. 24-25

indésirables apparaissent seulement lorsque le médicament est mis sur le marché et donc utilisé par une population de patients non contrôlée.

Pour certains auteurs<sup>109</sup>, il est nécessaire d'effectuer des études de pharmacoépidémiologie après l'AMM, car le risque sera alors étudié dans un contexte d'utilisation réelle du médicament, éloigné d'un environnement sécuritaire et surveillé, dans lequel, au contraire, des interactions de médicaments seront présentes ainsi qu'une diversité de pathologies, d'âges et de sexes sans ignorer les abus d'alcool, de drogue et de nourriture.

Les essais de phase IV ou étude post-commercialisation permettent de les évaluer. Leur but est de vérifier les données suite à l'emploi clinique à grande échelle, le bilan coût/efficacité et les incidences sur la qualité de vie des utilisateurs et autres considérations (notamment socio-économiques).

« Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation et portant sur l'indication approuvée. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation de la drogue. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et celles qui visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, telles les études de mortalité/morbidité et les études épidémiologiques »<sup>110</sup>.

Par ailleurs, les études post-commercialisation permettraient aussi de contrôler et de traduire la réalité de l'efficacité de l'action lorsque celle-ci est utilisée dans des conditions réelles<sup>111</sup>. Dans le système de pharmacovigilance canadien, ces études ne sont diligentées que sur le bon vouloir des compagnies pharmaceutiques. Il n'y a pas en effet à l'heure actuelle, une quelconque disposition de la *Loi* ou du *Règlement* qui donne un pouvoir à Santé Canada de demander aux DAMM de produire de nouvelles données sur l'efficacité, l'effet thérapeutique ou sur l'innocuité. Lorsqu'en revanche des essais de phase IV sont réalisés, ils répondent souvent au

---

<sup>109</sup> J-L Montastruc, précité, note 1

<sup>110</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET LES ALIMENTS, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques, Santé Canada, 2003, définition, p 5,

<sup>111</sup> CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, Rapport du Comité permanent de la santé, préc., note 37, p14

code de déontologie de Rx&D<sup>112</sup>. Santé Canada n'a alors pas d'autres choix que de se tourner vers des données fournies par des organismes non gouvernementaux, autres que les fabricants. Cependant, ces données sont souvent de portée limitée, incomplètes et recueillies par le biais de méthodologies variant considérablement d'une étude à l'autre. Elles peuvent aussi n'apporter que peu de renseignements utiles<sup>113</sup>.

La réforme envisagée dans le projet de loi C-51 apportait des réponses à cette préoccupation en exigeant des titulaires d'AMM de soumettre des études cliniques ou épidémiologiques et d'observation, d'exécuter des études adaptées à des préoccupations précises d'efficacité ou d'innocuité (notamment lorsqu'apparaissent des risques de morbidité ou mortalité importants). Ils auraient aussi été contraints de divulguer des informations produites par le promoteur ou par les tiers (par ex : les ONG, les organismes internationaux de réglementation tels que l'OMS, etc.).<sup>114</sup>

Ce qui est soulevé, en outre, comme contrepartie de cette exigence est l'apparition de coûts relativement lourds pour cette mise en œuvre. En effet, des moyens financiers et humains seront tant nécessaires du côté des instances réglementaires que de ceux de qui en ont exigé la réalisation<sup>115</sup>.

Les dispositions du droit européen prévoient des études de sécurité post-autorisation (ESP)<sup>116</sup>. Dans le cadre des AMM nationales, les études de sécurité post-autorisation peuvent être initiées,

---

<sup>112</sup> « Rx&D est une association de compagnies de pointe en recherche pharmaceutique engagées à améliorer la santé des Canadiens et des Canadiennes grâce à la découverte et au développement de nouveaux médicaments et vaccins » en ligne : <<http://www.canadapharma.org/fr/%C3%A0-propos-de-rxd>> consulté le 20 août 2013

<sup>113</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Homologation progressive, Pouvoir d'exiger des études post-commercialisation*, préc., note 36

<sup>114</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Homologation progressive, autorisation post-commercialisation*, Santé Canada, 2007

<sup>115</sup> DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Homologation progressive, Pouvoir d'exiger des études post-commercialisation*, préc., note 36

<sup>116</sup> Directive 2001/83/CE, préc., note 78, chapitre 4

*Règlement (CE) 726/ 2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments*, JO 30 avril 2004, L131 P.67, article 28 ter. Dans une large mesure, les modalités d'élaboration des ESP pour les médicaments bénéficiant d'une AMM centralisée répondent à celles déterminées pour les autres modes d'AMM. Elles sont définies par la Directive 2001/83 comme étant « toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité d'un médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques »

*Directive 2001/83/CE*, préc., note 78, art 1 paragraphe 15

gérées et financées sur une base volontaire par le DAMM, mais elles peuvent aussi répondre aux exigences de l'article 21 bis et 22 bis de la *Directive européenne* 2001/83/CE et à celles des articles 10 et 10 bis du *Règlement* 726/2004, c'est-à-dire être une des conditions de l'AMM. Elles peuvent aussi intervenir suite à une obligation imposée par l'autorité nationale, car il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par le médicament autorisé<sup>117</sup> ou lorsque la compréhension de la maladie ou de la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient être revues de manière significative.<sup>118</sup>

Ces études sont non interventionnelles et permettent la collecte d'informations de sécurité auprès des patients et des professionnels de la santé. Cependant, des obligations nationales et communautaires peuvent être appliquées pour le respect du bien-être et des droits des participants aux ESP.

Lors des débats parlementaires, la question de l'impartialité des études post-commercialisation a été soulevée<sup>119</sup>. Cette position est aussi partagée par des auteurs<sup>120</sup>. Il s'agit en effet de savoir qui en supporterait la charge. Il a été plusieurs fois mis en évidence que les industries pharmaceutiques procédant à ces études de phase IV ne publiaient que des résultats de manière sélective. Tenues d'y procéder, celles-ci ne parvenaient toutefois jamais à terme. Un récent rapport de l'Institut Canadien de la sécurité des patients propose quelques solutions pratiquées dans d'autres pays et desquelles le Canada pourrait s'inspirer. Ainsi, la neutralité et l'indépendance lors de la réalisation de ces études pourraient être assurées par des organismes indépendants, mais financés de façon plus ou moins directe par l'industrie pharmaceutique. C'est à notre sens un bon compromis entre la possibilité de faire appel à des experts indépendants et un financement de la part de l'industrie pour assurer, d'une part, la crédibilité des résultats et, d'autre part, manifester leur engagement concret dans une démarche de surveillance. Un exemple est déjà donné par l'Italie. Les compagnies pharmaceutiques italiennes

---

<sup>117</sup> *Directive* 2001/83, art 21 bis b)

<sup>118</sup> *Directive* 2001/83, art 22 bis, a) et b)

M. Wiktorowicz et al., "Keeping an eye on drugs...keeping patients safe. Active monitoring systems for drug safety and effectiveness in Canada and internationally". *Préc.*, note 76, p.35-36

<sup>119</sup> CANADA, *Débats de la chambre des communes*, 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis., *préc.*, note 19, 30 avril 2008, p.1620 (Christiane Gagnon), p.1645 (Judy Wasylycia-Leis)

Cette position est aussi partagée par des auteurs; Mary WIKTOROWICZ et al., « Pharmacovigilance in Europe and North America : Divergent approaches », *Social Science & Medicine* (2012)

<sup>120</sup> Mary WIKTOROWICZ et al., « Pharmacovigilance in Europe and North America : Divergent approaches », *préc.*, note 4., p. 166

versent 5% de leur budget annuel de promotion à un fond national qui soutient des recherches post-commercialisation subventionnées par l'État<sup>121</sup>. Par ailleurs, la solution peut être aussi celle d'un réseau de recherche indépendant qui permet de superviser la conception de l'étude et en garantit la validité. Tel est le cas de la Nouvelle Zélande qui confie la supervision de ces études après la commercialisation à son centre national universitaire de pharmacovigilance. Cette collaboration présente plusieurs avantages. En effet, elle permet de rendre publics les résultats des données qui dans le cadre des études faites par les industries resteraient plutôt exclusifs. Elle occasionne des réunions entre le personnel de l'organisme réglementaire et les experts du centre créant ainsi une tribune durant laquelle l'évaluation de certains médicaments est discutée.<sup>122</sup>

La gestion des risques en matière de pharmacovigilance nous apprend la prudence lorsque des décisions doivent être prises à la suite des études de post-commercialisation. Les conséquences thérapeutiques, médicales, pharmaceutiques, humaines et économiques doivent être examinées. En effet, une gamme de décisions pourra être prise, de la simple surveillance à la décision de retrait du médicament du marché. Il n'est pas nécessaire qu'un EI soit grave pour que le médicament soit retiré du marché, mais *a contrario*, un EI récurrent, qui ne serait pas grave, peut entraîner une décision de retrait. Par exemple, il est nécessaire de vérifier s'il existe un médicament qui se substituerait au médicament retiré afin de ne pas laisser le patient sans traitement.

Des considérations aussi économiques peuvent entrer en ligne de compte car les conséquences en termes de coûts d'hospitalisation ou de traitement administrés suite à l'occurrence des EI versus le retrait du médicament proprement dit sont aussi examinées.

Il n'est pas souhaitable que le retrait d'un médicament entraîne des risques plus grands en termes de santé du patient, de santé publique et de coûts que la gestion des EI déclarés.

Indispensables pour assurer le suivi du profil d'innocuité du médicament notamment lorsqu'il existe des signes de préoccupations, elles permettront de prendre des solutions opportunes et proportionnelles pour gérer le risque existant.

---

<sup>121</sup> Mary.E Wiktorowicz et al, préc., note 40, p. 28

<sup>122</sup> *Id.* p 49

## Conclusion

Le système de pharmacovigilance canadien vit plusieurs changements. Ces modifications l'amène petit à petit à se conformer au système européen et plus largement au système reconnu internationalement au travers de l'incorporation dans son corpus juridique des lignes directrices de l'ICH<sup>123</sup>. Tout en gardant sa spécificité, il impose des outils permettant une surveillance globale et chronologique du risque.

Or, l'intégration de la norme européenne ou internationale suscite plusieurs remarques.

Cette intégration n'est pas sans incidence sur le devenir des règles en la matière. Ce qui fait qu'à terme, une standardisation de la règle en matière de mise sur le marché et de surveillance s'observe.

Cette uniformité des normes répond également à celles des préoccupations de deux ordres. D'une part, unifier la mise sur le marché et la surveillance pour un meilleur contrôle du risque, par l'intégration progressive des outils de gestion des risques reconnus mondialement (concrétisés par les normes ISO) et d'autre part, donner une légitimité internationale au médicament mis sur le marché canadien, puis qu'il est plus aisé de faire confiance à des produits qui ont été mis sur le marché grâce à des règles reconnues et dont on connaît l'efficacité. Cette légitimité, permet ainsi de faciliter les échanges entre pays. À l'aube de la signature de la convention de libre-échange entre l'Amérique du Nord et l'Europe, le produit pharmaceutique, doit aussi participer à cet échange et sera d'autant plus courtisé s'il répond à des normes standardisé de mise sur le marché et de surveillance post-autorisation.

Désormais, puisque les organismes tels que l'OMS et l'ICH donnent le ton de la réglementation, les pays, tel que le Canada, n'ont pas d'autres choix que d'intégrer des règles qu'ils n'ont pas pour autant adoptées, mais qu'ils peuvent plus aisément incorporer à leur corpus afin de s'aligner sur les pratiques internationales.

Cette intégration de normes internationales dans le droit canadien soulève aussi la question sur le nouveau rôle de l'État, notamment lorsque cet État n'a pas discuté ni adopté ces règles. Il faut

---

<sup>123</sup> OMS, Médicaments essentiels: *Le point* No. 030 2001 p. 9 <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html> (consulté le 30 mai 2013)

préciser ici que le Canada n'est qu'un auditeur libre au sein de l'ICH. Bien que les lignes directrices ICH n'aient pas de valeur contraignante, elles influencent directement les comportements des différents partenaires dans le cadre de la mise en place du régime juridique de la pharmacovigilance.

L'appropriation de ces normes dans le corpus juridique national semble remettre en question l'image traditionnelle de la souveraineté de l'État et lui ouvrir de nouveaux horizons. Par ailleurs, si l'État a un nouveau rôle, il convient aussi de se demander quel est celui de ces organismes et quelle est leur légitimité dans l'élaboration de la norme.



## **Bibliographie**

### **Réglementation canadienne**

*Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C. (1985), ch. F-27

*Loi modifiant la loi sur les aliments et drogues, Projet de loi C-51*, (dépôt et 1<sup>ière</sup> lecture – 8 avril 2008) 2<sup>e</sup> sess, 39<sup>e</sup> légis. (Can)

*Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., ch. 870

*Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (rapports sur les réactions indésirables aux drogues)* DORS/2011-31 Le 10 février 2011, Gazette du Canada, *ARCHIVÉ*

### **Réglementation européenne**

*Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, J.O. 28 nov. 2001, L 311/67

*Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments*, J.O. du 30 av. 2004, L 136

*Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, J.O du 31 déc. 2010, L 348/74

*Règlement (UE) No 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n o 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n o 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante*, J.O. 31 déc. 2010, L 348

European Medicines Agency, Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP), Module V- Risk management systems, 2012

### **Lignes directrices et autres**

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques, Santé Canada, 2003

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, homologation progressive, documents de travail, autorisation post-commercialisation, Santé Canada,

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Homologation progressive, Pouvoir d'exiger des études post-commercialisation

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Homologation progressive, planification de la gestion du cycle du vie des médicaments, Santé Canada, 2007

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Bref historique de la réglementation des médicaments au Canada, Santé Canada, (3 août 2007), en ligne : <  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie_f.html)>

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Cadre de vigilance pour les produits de santé, Santé Canada, 2010

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés, Santé Canada, 2011

DIRECTION DES PRODUITS DE SANTÉ COMMERCIALISÉS, Lignes Directrices du programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicament (PCSEIM) sur la déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et les consommateurs, Santé Canada, 2006

DIRECTION DES PRODUITS COMMERCIALISÉS, Programme et Base de données de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance, un programme de MedEffet Canada, 2011

ICH, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de pharmacovigilance relatifs aux médicaments commercialisés – ICH, directive EC2 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis-psur-rrp\\_pecr-rppv-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis-psur-rrp_pecr-rppv-fra.php))

ICH, *Post-approval Safety Data Management: Definition and standards for Expedited Reporting*. E2D2, 2003

FOOD AND DRUG, «MedWatch : The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Programm », en ligne : <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> consulté le 20 août 2013

SANTÉ CANADA « Avis concernant la mise en place du projet pilote de Santé Canada axé sur les risques pour l'examen du cadre réglementaire des Rapports périodiques de pharmacovigilance ».

<sup>1</sup> SANTÉ CANADA, Guide à l'intention des professionnels de la santé - La déclaration des effets indésirables et les renseignements concernant l'innocuité des produits de santé, 2009, p. 2.

<sup>1</sup> SANTÉ CANADA, Ligne directrice - Déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et les consommateurs, en ligne : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ar-ei\\_guide-ldir-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ar-ei_guide-ldir-fra.pdf) (consulté le 28 mai 2013)

## **Doctrine**

### *Monographie*

GAGNÉ, M. *Le droit des médicaments*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 2005

Gagné, M., en collaboration avec M. BOURASSA FORCIÉ, *Précis de droit médicament*, éditions Yvon Blais, 2011

### *Rapports et débats parlementaires*

WHO, Policy Perspectives on Medicines, Pharmacovigilance: ensuring the safe use of Medicines, October 2004

OMS, « Médicaments essentiels », *Le point* No. 030 2001  
<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html> (consulté le 30 mai 2013)

Denis Gagnon et autres, *L'évaluation des médicaments : un travail de concertation*, Ste Foy, Université Laval, 1992

J-N.HLYNKA, Établissement d'un programme national de surveillance pharmaceutique après commercialisation, Rapport préparé par la DIRECTION DES MÉDICAMENTS, SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL AU CANADA, juin 1991

CANADA, CHAMBRE DES COMMUNES, *La surveillance post-commercialisation des produits pharmaceutiques*, Rapport du Comité permanent de la santé, 2<sup>ième</sup> sess., 39<sup>ième</sup> légis., juin 2008

CANADA, Débats de la Chambre des communes, 2<sup>e</sup> sess., 39<sup>e</sup> légis., « Initiatives ministérielles. Lois modifiant la loi sur les aliments et drogues et d'autres lois en conséquence »

CANADA, Bibliothèque du Parlement, Résumé législatif, « Projet de loi C-51 : Loi modifiant la loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence », (avril 2008 révisé en juillet 2008)

International Society of Drug Bulletins and Medicines in Europe Forum, « Pharmacovigilance en Europe : les propositions de la Commission européenne mettent la population en danger », 2009

Wiktorowicz M.E., Lexchin J., Paterson M., Mintzes B., Metge C., Light D., Morgan S., Holbrook A., Tamblyn R., Zaki E., Moscou K., "Réseau de recherche engagés dans la pharmacovigilance après la commercialisation aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France, en Nouvelle-Zélande, en Australie, en Norvège et dans l'Union européenne : Leçons pour le Canada". (2008) Institut canadien sur la sécurité de patients.

<http://www.patientsafetyinstitute.ca/English/research/commissionedResearch/postMarketingSurveillance/Documents/Executive%20Summary.pdf>

Wiktorowicz, Mary E., J.Lexchin, , K. Moscou, A. Silversides, L. Eggertson. “ Keeping an eye on drugs...keeping patients safe. Active monitoring systems for drug safety and effectiveness in Canada and internationally”. (2010) Commandé par le Conseil canadien de la santé

#### *Articles*

CASTLE, G., R. BLANEY., “EC Pharmacovigilance Regulation”, *European Journal of Consumer Law* (2009) 2-3

HARAMBURU, F., G. MIREMONT-SALAMÉ, K. MACQUIN, « Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité », *Rev Rhum* (2002) 69

MICHAUX, G., « Introduction » *European Journal of Consumer Law* (2009) 2-3

MONTASTRUC, J-L., « Les cinq Trop des essais cliniques : plaider pour une pharmacoépidémiologie pour tous », (2006) 26 *La revue Prescrire*, 273

MOCKLE, D., « Mondialisation et État de droit », (2000) 41 *Les Cahiers de droit*, 2,

OUGUIR, M., « Peut-on prévenir de nouveaux cas de Vioxx », *Cahier de FC de l'actualité pharmaceutique*, (2009), en ligne :  
« [http://www.professionsante.ca/files/2009/12/FC\\_Final\\_vigilance\\_112009.pdf](http://www.professionsante.ca/files/2009/12/FC_Final_vigilance_112009.pdf) »

Doris I. Stenver, “Pharmacovigilance : What to do if you see an adverse reaction and the consequences”, *European Journal of Radiology* (2008), 66, p.185

Wiktorowicz, M., J. Lexchin, K. Moscou, “Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent Approaches.” (2012) *Social Science and Medicine* 75: 165-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.11.046>

#### *Articles journaux*

«Natural health products unfairly hit, critics say”, *Vancouver Sun* (10 mai 2008), en ligne:  
<http://www.canada.com/vancouvernews/news/arts/story.html> »

Prescrire, « Europe et pharmacovigilance : appliquer la nouvelles règlementation et aller au-delà », *La Revue prescrire*, (2006) 26 no 274

Prescrire, « Pharmacovigilance : un projet inacceptable de la Commission européenne », (2008) 28 *La revue Prescrire*, n. 296

Weeks, C., “Bill C-51: Regulating herbs and vitamins” *The globe and mail* [Toronto], édition métropolitaine, (23 mai 2008)

Weeks, C., « Experts souand alarm on drug-approval plan », *Globeandmail.com*, (9 avril 2008), en ligne “<http://healthcoalition.ca/archive/alarm.pdf> »