

**TIMELINESS  
AND TRANSPARENCY:  
Assessing the Review Process  
for HIV Drugs**

*REVISED*  
April 2006

Prepared by  
  
the Canadian AIDS Society,  
the Canadian Treatment Action Council,  
and the Canadian AIDS Treatment Information Exchange

## **Acknowledgements**

This paper was written by David Garmaise, Consultant. It is a revised version of a paper first produced in November 1998.

The author would like to thank the representatives of the pharmaceutical industry, the representatives of community-based organizations and the government officials who provided input for this paper. Their names have been omitted here because some of the people interviewed requested anonymity.

# Contents

<b>Executive Summary .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
Methodologies .....	6
Terminology.....	7
Limitations .....	7
<b>The Drug Review Process in Canada .....</b>	<b>9</b>
Submission Costs .....	9
Submission Time Frames.....	9
Priority Review .....	10
Conditional Licence .....	11
<b>Discussion of the Issues.....</b>	<b>12</b>
Timeliness .....	12
Transparency.....	18
<b>Potential Solutions and Recommendations .....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>24</b>
<b>Bibliography .....</b>	<b>25</b>

## Executive Summary

The overall regulatory environment is more responsive and more transparent today than it was in 1998, when the first version of this paper was produced. While these improvements are welcome, there is still a long way to go.

In the last 10-15 years, considerable progress has been made in the treatment of HIV infection as a result of the development of new classes of anti-viral drugs, the development of new drugs in each class, and the use of combination drug therapy. However, many people living with HIV/AIDS who are using combination therapy have experienced problems with resistance, diminished effectiveness and severe side effects. As a result, HIV-positive people need to be able to change the mix of their combination drug therapy. Given the still relatively limited number of anti-viral drugs currently on the market, it is critically important that new anti-viral drugs be developed and be made available in a timely fashion.

A major problem facing people living with HIV/AIDS in Canada is that new HIV anti-viral drugs are being approved in Canada considerably later than in the United States and many other countries. Generally speaking, this is due to two factors: (a) the length of time required by the Canada's Therapeutic Products Directorate to review new drug submissions; and (b) delays in filing a new drug submission in Canada. The analysis done for this paper suggests that the first factor – the time required to review new submissions – is much more significant an issue than the delays in filing.

The analysis also revealed a third critical issue: the lack of transparency surrounding the process of reviewing drug submissions in Canada. Although some progress has been made in this area in recent years, this lack of transparency makes it very difficult to identify and resolve the problems that lead to delays in approval.

To address these and other issues concerning the drug review process, the Canadian AIDS Society, the Canadian Treatment Action Council and the Community AIDS Treatment Information Exchange make the following recommendations:

- 1. TPD should increase the resources devoted to the review of human prescription drugs.**
- 2. TPD should convert its current review time targets into firm commitments and should establish an enforcement mechanism to ensure that the timelines are met.**
- 3. TPD should adopt an open process for drug reviews, such as the one used by FDA.**
- 4. TPD should establish a formal mechanism for consumer input into the drug review process.**

- 5. TPD should ensure that consumers are represented on the various TPD expert advisory committees.**
- 6. TPD should continue its efforts to increase transparency and should seek consumer input on this process. The efforts could include regular bilateral and multilateral meetings with consumer groups and other stakeholders.**
- 7. TPD should implement the practice of rolling reviews for all drugs accorded priority review.**
- 8. TPD should conduct more joint reviews with other regulatory agencies.**
- 9. TPD should make more use of information sharing with other regulatory agencies.**
- 10. TPD should obtain approval for changes to its accounting system that will allow it to carry over unspent fees from one fiscal year to the next.**
- 11. TPD should investigate innovative solutions more aggressively – i.e., evaluate what countries like Australia and Sweden are doing to speed up the review process.**
- 12. HPFB should institute an active consumer-centred post-marketing surveillance system and ensure that it is adequately resourced.**

## Introduction

This paper has been prepared by the Canadian AIDS Society (CAS), the Canadian Treatment Action Council (CTAC), and the Community AIDS Treatment Information Exchange (CATIE). The purpose of the paper is to examine, from the perspective of people living with HIV/AIDS and HIV/AIDS community-based organizations, the issues involved in the licensing of therapeutic products used in the treatment of HIV/AIDS.

The paper focuses primarily on new pharmaceutical products that manufacturers are seeking to market in Canada. It does not deal with the licensing of complementary therapies, approval to conduct clinical trials, or approval for new indications for a pharmaceutical product already on the market.

Although this paper deals mainly with HIV anti-viral drugs, the problems identified and the solutions proposed in the paper apply to drugs for all chronic and life-threatening illnesses. CAS, CTAC and CATIE want to work in partnership with other consumer organizations to bring about improvements to the drug regulatory system that will help people in all disease groups.

The next section of this paper provides a brief overview of the drug review process in Canada. This is followed by a discussion of the issues that CAS, CTAC and CATIE have identified with respect to the drug review process. The paper also includes a section on potential solutions; this section contains a series of recommendations. Finally, there is a short concluding section and a bibliography.

Two of the tables in this paper contain explanatory footnotes. Letters of the alphabet have been used to identify these footnotes. References and additional explanations for some of the statements in the text have been included as endnotes; numbers have been used to identify the endnotes.

## Methodologies

This is a revised version of a paper first produced in November 1998. The following methodologies were used in the preparation of the 1998 paper:

- review of relevant background documents;
- interviews with officials of Health Canada;
- interviews with representatives of the pharmaceutical industry in Canada; and
- interviews with treatment activists in community-based organizations.

In preparing this revised version, the author consulted with officials in the Health Products and Foods Branch of Health Canada; with representatives of the pharmaceutical industry; and with treatment activists at CTAC. The author also consulted relevant documents and websites.

## **Terminology**

In most cases, the term “drug” is used to refer to a pharmaceutical product.

Pharmaceutical companies are referred to as “manufacturers.”

The term “new drug submission” is used to describe an application for approval to market a new drug. (This is the term commonly used in Canada, but other countries sometimes use a different term.)

The term “licence” is used to describe the official notice issued to allow a manufacturer to market a new drug. (Countries use different terms; in Canada, the licence is officially known as a “notice of compliance.”)

The time required to approve a new drug is expressed in days. (This is common practice in Canada; in the United States, the time is usually expressed in months.) The days are calendar days, not working days.

The term “priority review” is used to describe a process of fast-tracking the review of a new drug submission. (This is the term commonly used in Canada, but other countries use different terms.)

## **Limitations**

The paper focuses primarily on HIV anti-viral drugs because the research and analysis done for the paper revealed that, for people living with HIV, this is where the major problems occur.

For the most part, in discussing the issues around the drug review process, the paper makes comparisons only between Canada and the United States because this is particularly relevant for Canadians living with HIV/AIDS.



# The Drug Review Process in Canada

*This section provides a brief description of the drug review process in Canada.*

Before a new drug can be licensed for sale in Canada, the manufacturer must file a New Drug Submission (NDS) with the Health Products and Food Branch (HPFB) of Health Canada. The NDS should demonstrate the safety, efficacy and quality of a product. The HPFB has regulations and guidance on what information is required and what format must be used. Since mid-2003, the Therapeutics Products Directorate (TPD), the unit in HPFB that reviews NDSs for pharmaceutical drugs, has required that NDSs be submitted in the Common Technical Document (CTD) format developed by the International Conference on Harmonization (ICH).

The CTD contains five modules. The modules are described in the following table.

**Table I – CTD Modules**

<b>Module</b>	<b>Description</b>
Module 1: Administrative Information and Prescribing Information	Module 1 contains administrative information concerning the application; information on the proposed labelling (e.g., product monograph); and some summary information.
Module 2: Common Technical Document Summaries	Module 2 contains summaries of the information found in Modules 3, 4 and 5; and provides a Table of Contents for the information in these modules.
Module 3: Quality	Module 3 contains information on the quality of the drug being submitted.
Module 4: Nonclinical Study Reports	Module 4 provides information on the non-clinical studies that have been conducted on this drug.
Module 5: Clinical Study Reports	Module 5 provides information on the clinical studies that have been conducted on this drug.

## Submission Costs

HPFB levies fees to evaluate the documentation submitted by a manufacturer. For new HIV anti-viral drugs, the evaluation fees are in the range of \$100,000 to \$250,000, depending on the number of indications and dosage forms. According to the TPD, the current user fee structure, which was established in 1995, is outdated and does not address all of the relevant costs associated with the evaluation of a submission.

## Submission Time Frames

The TPD has established a target (called a “performance standard”) of 45 calendar days to screen an NDS and 300 calendar days to review it. If deficiencies are found in the submission, the manufacturer is requested to respond to the deficiencies; this can extend the screening and review time frames. Table II illustrates the TPD targets in more detail.

## Priority Review

Since 1992, the TPD has had a policy of Priority Review which covers some drugs intended for the treatment of a serious, life-threatening or severely debilitating disease or condition.

Submissions granted Priority Review status are subject to the same quality, safety and efficacy requirements as non-priority submissions, but they have shorter review times.

The Priority Review policy was amended several times, the latest being in 2005.<sup>1</sup> The current policy applies to:

a New Drug Submission (NDS) or Supplemental New Drug Submission (S/NDS) for a serious, life-threatening or severely debilitating illness or condition for which there is substantial evidence of clinical effectiveness that the drug provides:

effective treatment, prevention or diagnosis of a disease or condition for which no drug is presently marketed in Canada; or

a significant increase in efficacy and/or significant decrease in risk such that the overall benefit/risk profile is improved over existing therapies, preventatives or diagnostic agents for a disease or condition that is not adequately managed by a drug marketed in Canada.

The Priority Review policy states that the targets time frames for submissions granted Priority Review status are 25 calendar days for submission screening; and 180 calendar days for submission review. If deficiencies are found in the submission, the manufacturer is requested to respond to the deficiencies; this can extend the screening and review time frames. Table II illustrates the TPD targets in more detail.

**Table II – TPD Submission Time Frames<sup>a</sup>**

<b>Activity</b>	<b>Regular Submissions</b>	<b>Priority Submissions</b>
SCREENING	45 days	25 days
REVIEW	300 days	180 days
<b>Total (if no deficiencies)</b>	<b>345 days</b>	<b>205 days</b>
IF DEFICIENCIES, ADD:		
Time for sponsor to respond to notice <sup>b</sup>	up to 90 days <sup>c</sup>	up to 90 days <sup>c</sup>
Additional screening	45 days	25 days
Additional review	150 days	90 days
<b>Total</b>	<b>up to 630 days</b>	<b>up to 410 days</b>

Notes:

- <sup>a</sup> All days shown in this table are calendar days (not working days). Also, these times include the time required for labelling review (which involves a final review of the product monograph and package/label information by a separate group within TPD).
- <sup>b</sup> TPD may issue either a notice of deficiency (NOD) or a notice of non-compliance (NON). The NOD would be issued during the review process, while the NON would be issued at the end of the review process. TPD may also issue a request for clarification (called a “clarifax”) at any time during the review. Sponsors have 15 days to respond to a clarifax. However, theoretically, the time involved in responding to a clarifax does not extend the times shown in the table above.
- <sup>c</sup> Sponsors may respond more quickly than 90 days. In a survey conducted in 1996, R and D Canada (then the Pharmaceutical Manufacturing Association of Canada) found that the average time for sponsors to respond was 72 days for regular submissions and between zero and three days for priority submissions.

## **Conditional Licence**

When authorizing the sale of a new drug in Canada, TPD may issue a Notice of Compliance with Conditions (NOC/c). Products approved under the NOC/c policy have demonstrated promising benefit, are of high quality and possess an acceptable safety profile based on a benefit/risk assessment – but Health Canada believes that additional studies are required to verify the clinical benefit of the drug.

## Discussion of the Issues

*This section examines two critical issues: (a) the timeliness of the drug review process; and (b) the transparency of the process.*

### Timeliness

The concerns about the timeliness of drug reviews for HIV/AIDS anti-viral drugs fall into two categories: (a) the length of time required to review new drug submissions; and (b) delays in filing the submissions.

Table III (see the next page) shows the filing dates and approval dates for all HIV anti-viral drugs approved by both TPD and the Federal Drug Administration (FDA) in the United States between 1995 and the present. The table also shows how many days were required for approval.

**Table III – TPD and FDA Filing Dates, Approval Dates and Priority Status  
for Individual Anti-Viral Drugs Approved Since 1995<sup>2</sup>**

Drug	Manufacturer	Regulator	Priority Status	Date of Filing of NDS	Date of Approval to Market	Time Required for Approval
Zerit (stavudine or d4T)	Bristol-Myers Squibb	TPD	NO	93-12-01	96-03-26	845 days
		FDA	YES	93-11-14	94-05-14	181 days
Epivir (lamuvidine or 3TC)	Shire	TPD	YES	95-07-17	95-12-08	144 days
		FDA	YES	95-06-29	95-11-20	144 days
Invirase (saquinavir)	Roche	TPD	YES	95-09-19	96-03-22	185 days
		FDA	YES	95-08-13	95-12-06	115 days
Norvir (ritonavir)	Abbott	TPD	YES	96-02-06	96-08-14	189 days
		FDA	YES	95-12-21	96-03-01	71 days
Crixivan (indinavir)	Merck Frosst	TPD	YES	96-02-03	96-09-13	222 days
		FDA	YES	96-01-31	96-03-13	42 days
Viramune (nevirapine)	Boehringer Ingleheim	TPD	NO <sup>a</sup>	96-06-12	98-10-04	809 days
		FDA	YES	96-02-23	96-06-21	119 days
Rescriptor (delavirdine)	Pharmacia & Upjohn	TPD	NO	96-12-13	98-07-22	586 days
		FDA	YES	96-07-15	97-04-04	263 days
Viracept (nelfinavir)	Agouron	TPD	NO	97-03-15 <sup>b</sup>	98-08-11	514 days
		FDA	YES	96-12-26	97-03-14	78 days
Fortovase (saquinavir) <sup>c</sup>	Roche	TPD	NO	97-05-09	98-11-23	563 days
		FDA	YES	97-05-09	97-11-07	182 days
Combivir <sup>d</sup> (zidovudine and lamuvidine)	GlaxoSmithKline	TPD	NO	97-08-08	98-12-03	482 days
		FDA	YES	97-06-01	97-09-26	117 days
Ziagen (abacavir)	GlaxoSmithKline	TPD	YES	98-06-24	99-06-04	345 days
		FDA	YES	98-06-24	98-12-17	176 days
Sustiva (efavirenz)	DuPont Pharma	TPD	YES	98-06-30 <sup>b</sup>	99-03-19	262 days
		FDA	YES	98-05-29 <sup>b</sup>	98-09-17	111 days

(Table III continues on the next page.)

**Table III (cont'd)**

<b>Drug</b>	<b>Manufacturer</b>	<b>Regulator</b>	<b>Priority Status</b>	<b>Date of Filing of NDS</b>	<b>Date of Approval to Market</b>	<b>Time Required for Approval</b>
Agenerase <sup>e</sup> (amprenavir)	GlaxoSmithKline	TPD	YES	98-10-14	01-03-02	869 days
		FDA	YES	98-10-05	99-04-15	192 days
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	GlaxoSmithKline	TPD	NO	99-12-15	01-10-17	672 days
		FDA	YES	99-12-16	00-11-14	334 days
Videx EC (didanosine or ddl) (enteric coated)	Bristol-Myers Squibb	TPD	NO	00-04-15 <sup>b</sup>	01-10-15	555 days
		FDA	YES	00-01-15 <sup>b</sup>	00-10-31	290 days
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	Abbott	TPD	YES	00-06-29	01-03-09	253 days
		FDA	YES	00-06-15 <sup>b</sup>	00-09-15	92 days
Viread (tenofovir)	Gilead Sciences	TPD	YES	02-02-15 <sup>b</sup>	03-03-18	408 days
		FDA	YES	01-05-15 <sup>b</sup>	01-10-26	164 days
Fuzeon (enfuvirtide or T-20)	Roche	TPD	YES	02-09-26	03-07-14	329 days
		FDA	YES	02-09-17	03-03-13	176 days
Reyataz) (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	TPD	YES	03-03-15 <sup>b</sup>	03-12-05	270 days
		FDA	YES	02-12-20	03-06-20	182 days
Lexiva (fosamprenavir)	GlaxoSmithKline	TPD	NO	03-05-21	04-12-10	569 days
		FDA	NO	02-12-20	03-10-20	304 days
Emtriva (emtricitabine or FTC)	Gilead Sciences	TPD	NO	04-09-17	05-11-21	431 days
		FDA	NO	02-09-03	03-07-02	302 days
Truvada (emtricitabine + tenofovir)	Gilead Sciences	TPD	NO	04-12-17	06-01-06	387 days
		FDA	NO	04-03-11	04-08-02	144 days

<sup>a</sup> Viramune was initially accorded priority status, but the status was later revoked.

<sup>b</sup> The day of the month is approximate.

<sup>c</sup> Same ingredients as Invirase, but in a different form which is more bio-available.

<sup>d</sup> Combivir is a combination of zidovudine and lamuvidine, which is easier for patients to take than the two drugs separately.

<sup>e</sup> This drug was in review for the second time.

## Length of Time Required by TPD to Review New Drug Submissions

Although the situation has improved a little in recent years, at least with respect to HIV drugs,<sup>3</sup> TPD still takes considerably more time to review new drug submissions than many other countries, particularly the United States.

With respect to HIV anti-viral drugs, an analysis of the information in Table III reveals that the average time required for approval is considerably longer at TPD than it is at FDA. The average approval times for HIV antiviral drugs approved by both TPD and FDA since 1995 were 450 days at TPD and 172 days at FDA. Thus, for drugs approved during this period, TPD took significantly more than twice as long as FDA to process the submissions. Table IV shows the average approval times for TPD and FDA for each two-year period between 1995 and 2006.

**Table IV – TPD and FDA Average Approval Times for Antiviral Drugs Broken Out by Two-Year Periods**

Calendar Years When Drugs Approved by TPD	TPD (no. of days)	FDA (no. of days)
1995-1996	317	111
1997-1998	591	152
1999-2000	304	144
2001-2002	587	227
2003-2004	394	207
2005-2006	409	223
Average over the full 12 years	450	172

It is worth noting that the performance of TPD improved somewhat in the 2003-2004 and 2005-2006 periods as compared to the 2001-2002 period.

As noted earlier, TPD has established time targets for the review of new drug submissions. These targets are not enforceable in any way. (The FDA has review timelines which are similar to those of TPD.<sup>4</sup> However, while the TPD time frames are targets, the FDA time frames are firm commitments made to the US Congress in exchange for the right to implement a user fee system.)

## Factors Contributing to the Delays at TPD

What factors contribute to the delays in approving new drug submissions at TPD? Several possible explanations were advanced by the representatives of the pharmaceutical industry and community-based organizations interviewed during the course of the research for this paper:

- There are insufficient resources at TPD devoted to the review of new drug submissions. TPD has approximately 550 person years. The equivalent unit at FDA had approximately 1,800 employees at the end of 2004<sup>5</sup> (a ratio of less than one to three). One person year is equal to one position funded for one full year.
- There is a lack of experienced reviewers. Many of the more experienced reviewers have moved on to other positions at HPFB, resulting in a loss of knowledge of the products and files in TPD. This requires additional training for newer staff, which is difficult to do

with limited resources.

- Unlike the FDA, TPD does not permit rolling reviews. A rolling review means that the manufacturer can submit partial data in advance of the formal filing date of a new drug submission. Usually, this data is submitted as it becomes available. The reviewing agency is thus able to get a head start on the review.
- TPD does not do many joint reviews with other regulatory agencies. Several of the people interviewed for this paper suggested that TPD has not been able to negotiate more joint reviews because other regulatory agencies find that working with TPD slows them down.

## Delays in Filing a New Drug Submission in Canada

From the information in Table III, it is possible to compare when submissions for new HIV anti-viral drugs were filed at FDA and TPD. Table VI presents a summary of the relevant information.

**Table VI 🐦 Filing Dates for HIV Anti-Viral Drugs:  
Comparison between FDA and TPD**

Drug	Date Filed at FDA	Date Filed at TPD	Gap
Zerit (stavudine or d4T)	93-11-14	93-12-01	17 days
Epivir (lamuvidine or 3TC)	95-06-29	95-06-29	0 days
Invirase (saquinavir)	95-08-13	95-09-19	37 days
Norvir (ritonavir)	95-12-21	96-02-06	47 days
Crixivan (indinavir)	96-01-31	96-02-23	23 days
Viramune (nevirapine)	96-02-23	96-06-12	110 days
Rescriptor (delavirdine)	96-07-15	96-12-13	151 days
Viracept (nelfinavir)	96-12-26	97-03-15	79 days
Fortovase (saquinavir)	97-05-09	97-05-09	0 days
Combivir (zidovudine and lamuvidine)	97-06-01	97-08-08	68 days
Ziagen (abacavir)	98-06-24	98-06-24	0 days
Sustiva (efavirenz)	98-05-29	98-06-30	32 days
Agenerase (amprenavir)	98-10-05	98-10-14	9 days
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	99-12-16	99-12-15	0 days
Videx EC (didanosine or ddI) (enteric coated)	00-01-15	00-04-15	91 days
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	00-06-15	00-06-29	14 days
Viread (tenofovir)	01-05-15	02-02-15	396 days
Fuzeon (enfuvirtide or T-20)	02-09-17	02-09-26	9 days
Reyataz (atazanavir)	02-12-20	03-03-15	85 days
Lexiva (fosamprenavir)	02-12-20	03-05-21	152 days
Emtriva (emtricitabine or FTC)	02-09-03	04-09-17	744 days
Truvada (emtricitabine + tenofovir)	04-03-11	04-12-17	281 days

The delay in filing at TPD ranged from 0 to 744 days, with the average being 107 days.

One of the reasons for the delays in filing at TPD may be the fact that Canada is a small market compared to the US and the manufacturers, therefore, do not move as quickly as they might to file in Canada. In recent years, a more likely explanation for the delays can be traced to the cross-border issues created by US residents importing drugs from Canada. In many cases, the drug manufacturers wait for the price of the new drug to be set in the US before filing an NDS in Canada.

## Conditional Licences

On May 28, 1998, TPD issued a new policy on conditional licences. The policy has been updated several times, most recently in 2005.<sup>6</sup> The purpose of the policy is to:

- a. Provide patients suffering from serious, life-threatening or severely debilitating diseases or conditions with earlier access to promising new drugs.
- b. Create a mechanism to ensure that a manufacturer that has a drug approved under this policy conducts confirmatory studies to verify the clinical benefit of the drug and further establish the safety profile.

The policy says that

[a]pproval under the NOC/c policy may be granted for a drug product with promising clinical benefit, providing it possesses an acceptable safety profile based on a benefit/risk assessment, and is found to be of high quality.

The policy defines “promising clinical [benefit]” as

evidence based on well-controlled and well-conducted clinical trials establishing that the drug product has an effect on a surrogate or clinical endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit.

The policy also says that before the issuance of a conditional licence the sponsor must undertake in writing to design and carry out confirmatory studies to verify the clinical benefit of the drug.

The FDA has a similar policy as part of its system of priority review.<sup>7</sup>

The TPD’s NOC/c policy appears to be designed to allow manufacturers to file a drug submission earlier than they could if this policy were not in effect. It seems to suggest that TPD will be able to issue a conditional licence based on a submission which contains only surrogate marker data (as long as confirmatory studies conducted after the issuance of a conditional licence provide positive clinical endpoint data), whereas surrogate marker data alone is not sufficient to obtain a regular licence.

It is not clear exactly how this new policy will help bring HIV anti-viral drugs to market faster. For one thing, the policy claims that manufacturers will be able to file their submissions earlier. Yet, as the analysis in this paper has shown, delays in filing are an insignificant problem when compared to the length of time it takes HPB to conduct its reviews.

Rescriptor was the first HIV anti-viral drug to be accorded a conditional licence under this new policy. However, it should be noted that the policy was not in place until some time after the submission for approval of Rescriptor was filed.

Since the start of 1999, 14 drugs have received conditional licences, only one of which was an HIV drug (Viread). At the time of writing, the conditions were successfully met for two of the 14 drugs, Viread and Activase. Viread received its NOC/c on 18 March 2003; the conditions were met 16 months later on 20 July 2005. With respect to Activase, the NOC/c was granted on 16 February 1999; the conditions were not met until 26 January 2005, almost six years later.

Of the other 12 drugs that received an NOC/c, one was subsequently suspended. According to Health Canada's website, the conditions have not yet been met for the remaining 11 drugs.<sup>8</sup> The earliest of the 11 drugs was awarded an NOC/c in February 1999 and the latest in December 2005. Although none of these were HIV drugs, this information is included here because the conditional licences could in future play an important role in the review and approval of new HIV drugs. In preparing this paper, no attempt has been made to analyze the conditions that have been imposed or to assess why it sometimes takes many years for the conditions to be met.

## Transparency

Historically, it has been very difficult to get at the root of the problems with the drug approvals process because of the lack of transparency at TPD.

TPD has said that all information related to a review of a new drug submission is confidential and that this is to protect the privacy rights of the manufacturer. For this reason, TPD has been reluctant to discuss the details of a particular new drug submission with any third party. This has been frustrating for representatives of community-based organizations. Even the representatives of the pharmaceutical industry have complained about TPD's lack of transparency when it comes to getting information about the status of their own submissions.

In contrast, FDA conducts public hearings of all new drug submissions where the public is not only granted an opportunity for input, but where the review, deliberation and assessment of the drug (including comments of individual panel members) become a matter of public record. Most of the data reviewed in these public hearings is already in the public domain. Where unpublished data is embargoed, summaries of that data are reviewed instead.<sup>9</sup>

In the last few years, there has been some improvement at TPD with respect to transparency. For example:

- TPD has held public meetings during the review of two non-HIV drugs or devices (COX-II inhibitors and breast implants);
- TPD has posted online summaries of the basis of its decisions on new drug approvals;
- consumers are one of the stakeholder groups represented on the Advisory Committee on Management, a forum for obtaining advice on management issues relevant to TPD;

- TPD conducted a series of stakeholder workshops in June 2005 on the registration and disclosure of clinical trial information; and
- TPD has announced plans to launch a new online database that will provide more information on all drugs licensed in Canada since 1994.

However, consumer organizations still find it difficult to obtain information on where NDSs are at in the review process. As well, there are many advisory committees at TPD still lacking consumer representation.

## Potential Solutions and Recommendations

*This section discusses potential solutions to the issues identified in the previous section, and presents a series of recommendations.*

### **RESOURCES DEVOTED TO THE REVIEW OF HUMAN PRESCRIPTION DRUGS**

---

TPD has less than a third of the resources of FDA, yet the workload of the agencies is roughly comparable. An increase in resources at TPD should lead to faster reviews, providing the additional personnel are qualified to do the work required.

**Recommendation 1: TPD should increase the resources devoted to the review of human prescription drugs.**

### **REVIEW TARGETS**

---

TPD has established time targets for the review of regular and priority new drug submissions, but the targets appear to be seldom met. The FDA and other regulatory agencies have converted these target into firm commitments.

**Recommendation 2: TPD should convert its current review time targets into firm commitments and should establish an enforcement mechanism to ensure that the timelines are met.**

### **TRANSPARENCY**

---

More transparency at TPD would help people better understand the problems with the drug review process and would lead to greater accountability.

TPD should sit down with the consumer organizations and engage in an open and frank dialogue on the reasons for the delays in approving new HIV anti-viral drugs in Canada. This dialogue should extend to exploring ways to resolve the problems. One possibility is a consensus conference involving government officials, manufacturers and consumer organizations. However, such a conference should proceed only if there is a clear statement of will on the part of Health Canada to address the issues and only if there is adequate advance preparation (probably through the formation of a working group or task force).

It would also be helpful if TPD were to establish a mechanism for ongoing consumer input into the drug review process.

TPD should organize more bilateral and multilateral meetings with consumer organizations and other stakeholders.

While having consumer representation on TPD's Advisory Committee on management is a

positive development, consumers should also be represented on other expert advisory committees at TPD.

**Recommendation 3: TPD should adopt an open process for drug reviews, such as the one used by FDA.**

**Recommendation 4: TPD should establish a formal mechanism for consumer input into the drug review process.**

**Recommendation 5: TPD should ensure that consumers are represented on the various TPD expert advisory committees.**

**Recommendation 6: TPD should continue its efforts to increase transparency and should seek consumer input on this process. The efforts could include regular bilateral and multilateral meetings with consumer groups and other stakeholders.**

## **ROLLING REVIEWS**

---

Rolling reviews have been shown to cut down the time it takes to get a drug to market in the United States. Logically, such a policy would be beneficial in Canada as well. It is possible that TPD's failure to adopt a policy of rolling review is tied to the issue of the insufficiency of resources at TPD.

**Recommendation 7: TPD should implement the practice of rolling reviews for all drugs accorded priority review.**

## **JOINT REVIEWS WITH OTHER REGULATORY AGENCIES**

---

A joint review is where two regulatory agencies review a submission together, dividing up the work between them. TPD and FDA have conducted some joint reviews in the past. The HIV anti-viral drug ddI was reviewed jointly and was approved in both countries in 1991 within a day of each other. The HIV drug Mepron was also reviewed jointly. More joint reviews ought to speed up the process at TPD. It is possible, however, that other drug regulatory agencies will not consider joint reviews until TPD streamlines its bureaucracy and/or augments its resources.

**Recommendation 8: TPD should conduct more joint reviews with other regulatory agencies.**

## **SHARING INFORMATION WITH OTHER REGULATORY AGENCIES**

---

There is evidence that TPD already shares some information (such as evaluation reports of a subset of the data included in the new drug submission) with other regulatory agencies during the course of reviewing a new drug submission. More information sharing would be beneficial. Foreign reviews could be used to identify specific issues raised by other review agencies and the responses provided by the manufacturers.

**Recommendation 9: TPD should make more use of information sharing with other regulatory agencies.**

## **ACCOUNTING PROCEDURES**

---

Currently, any unspent fees received in one fiscal year cannot be carried over into the next fiscal year. A change in the accounting procedures to permit such carryover would increase the resources at TPD's disposal.

**Recommendation 10: TPD should obtain approval for changes to its accounting system that will allow it to carry over unspent fees from one fiscal year to the next.**

## **OTHER INNOVATIVE SOLUTIONS**

---

If TPD really wants to improve its review times, it should examine what other countries are doing. Two examples:

- The regulatory agency in Australia, the Therapeutics Goods Administration (TGA), has compiled a list of seven large industrial countries; if a drug which has been submitted to TGA has already been approved by any two countries on this list, TGA reduces its target review time for that drug by 50 per cent.<sup>10</sup>
- The regulatory agency in Sweden is smaller than TPD and yet it approves new drugs in about half the time that TPD takes.<sup>11</sup>

**Recommendation 11: TPD should investigate innovative solutions more aggressively – i.e., evaluate what countries like Australia and Sweden are doing to speed up the review process.**

## **POST-APPROVAL SURVEILLANCE**

---

A more efficient and effective system for the approval of new drugs should be accompanied by appropriate requirements for post-marketing studies and surveillance. The components of active, consumer-centred post-marketing surveillance system should include:

- the ongoing, systematic collection, analysis and interpretation of adverse effects, toxicity, drug interactions and the long-term effectiveness of HIV drugs following market approval;
- the use of this data for decisions about a drug's safety and clinical indications;
- timely dissemination of the data to all stakeholders;
- prescribed reporting systems; and
- the involvement of the community, persons living with HIV, researchers, the pharmaceutical industry, health care providers and TPD in all of the above components.

One of the ways to contribute to effective post-marketing surveillance would be to pro-actively monitor individuals who are taking the new drugs (instead of relying on the current, passive practice of filing adverse reaction reports). This would require an investment of resources.

The decision in 2005 to increase the number of regional centres receiving adverse drug reaction reports from five to seven is a step in the right direction, but much more needs to be done.

**Recommendation 12: HPFB should institute an active consumer-centred post-marketing surveillance system and ensure that it is adequately resourced.**

## Conclusion

The analysis in this paper has established quite clearly that there is a major problem with respect to the length of time required by TPD to review submissions for new HIV anti-viral drugs. There is also a problem, though it is much less significant, with respect to the delays in filing new drug submissions in Canada. It seems clear that the cause of both of these problems lies with TPD and not with the manufacturers of the drugs.

This paper has also described the need for Health Canada to take additional measures to improve the transparency of the drug approval system.

Advocacy on these issues should therefore focus on Health Canada (including TPD and the office of the Minister of Health) and other appropriate government departments and agencies (including the Department of Finance). CAS, CTAC and CATIE are prepared to sit down with Health Canada to explore potential solutions.

## Bibliography

*The following is a list of publications and documents consulted during the preparation of this paper.*

Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs.*

[www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm](http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm)

Food and Drug Administration (FDA). *Food and Drug Modernization Act of 1997.* US Department of Health and Human Services.

Health Canada. *Notice of Compliance with Conditions (NOC/c).* Therapeutic Products Directorate. Policy statement. 30 November 2005.

[www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demanded/pol/noccrev\\_acrev\\_pol\\_2006\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demanded/pol/noccrev_acrev_pol_2006_e.html).

Health Canada. *Priority Review of Drug Submissions.* Therapeutic Products Directorate. Policy Statement. 30 November 2005.

[www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demanded/pol/prds\\_tppd\\_pol\\_2006\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demanded/pol/prds_tppd_pol_2006_e.html)

Health Canada. *Regulatory Review of Pharmaceuticals, Biologics and Medical Devices: 2004 Annual Summary of Performance.* Health Products and Food Branch. 2005.

[www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance\\_rendement\\_2004\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance_rendement_2004_e.html)

R and D Canada. *NOC Survey – 2004.* Undated.

[www.canadapharma.org/Industry\\_Publications/NOC\\_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf](http://www.canadapharma.org/Industry_Publications/NOC_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf)

## ENDNOTES

*See bibliography for complete references to the documents cited and for website addresses where copies of the documents can be obtained.*

---

<sup>1</sup> Health Canada. *Priority Review of Drug Submissions*.

<sup>2</sup> This information was obtained from the website of the FDA and from discussions with representatives of pharmaceutical companies.

<sup>3</sup> For all drugs, Health Canada says that the review backlog of pharmaceutical submissions has been reduced by 89 percent between April 2003 and March 2005; and that 25 percent of regulatory decisions were made within time targets in 2004, up from 13 percent in 2003. Source: Health Canada. *Regulatory Review of Pharmaceuticals, Biologics and Medical Devices*. Note, however, that R and D Canada says that in 2004, TPD approved a total of 17 NDSs sponsored by member companies in an average of 918 days versus 639 days in 2003; and that this average figure constitutes an increase of 44 percent. However, R and D Canada adds: "In reviewing the information, there is no reason to believe that – at this point in time – this increase is a trend. In fact, data from previous years demonstrate that there was a good trend of decreases in average approval times." Source: R and D Canada. *NOC Survey – 2004*.

<sup>4</sup> The FDA timelines for regular submissions are two months for screening and 12 months for first action. "First action" can mean one of three things: (a) an approval letter indicating the drug is approved for sale; (b) an approvable letter indicating the scientific information is satisfactory, but that labelling still has to be negotiated. The gap between an approvable letter and an approval letter can be as high as 180 days; and (c) a notice concerning deficiencies. It is not clear whether the two months for screening is part of the 12 months for first action, or in addition to the 12 months for first action. For priority submissions, the timelines are 1.5 months for screening and six months for first action. Again, it is not clear whether the 1.5 months for screening is part of the six months for first action, or in addition to the six months for first action.

<sup>5</sup> Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*.

<sup>6</sup> Health Canada. Notice of Compliance with Conditions (NOC/c).

<sup>7</sup> Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, *Food and Drug Modernization Act of 1997*. The FDA policy on priority review is part of the Act. A copy of the Act can be found on the FDA website at [www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf).

<sup>8</sup> See [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index_e.html).

<sup>9</sup> This information was obtained from interviews with several representatives of the pharmaceutical industry.

<sup>10</sup> This information was obtained from an interview with one of the representatives of the pharmaceutical industry.

<sup>11</sup> Ibid.

# **RAPIDITÉ ET TRANSPARENCE :**

## **Examen du processus d'examen des médicaments anti-VIH**

**Révisé en avril 2006**

**Préparé par :  
Société canadienne du sida  
Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements  
Réseau canadien d'info-traitements sida**

## **Remerciements**

Le présent document a été écrit par David Garmaise, consultant. Il s'agit d'une version révisée d'un document produit originalement en novembre 1998.

L'auteur tient à remercier les représentants de l'industrie pharmaceutique, les représentants des organisations communautaires et les responsables du gouvernement qui ont collaboré au présent document. Leur nom a été omis parce que certaines personnes interrogées ont demandé l'anonymat.

Dans le présent document, le masculin et le féminin sont utilisés de façon interchangeable.

## Résumé

En ce qui concerne l'examen des médicaments au Canada, le contexte réglementaire global est plus souple et plus transparent aujourd'hui qu'il ne l'était en 1998, année de publication de la première version de ce document. Ces améliorations sont bien sûr les bienvenues, mais il reste un long chemin à faire.

Au cours des 10 à 15 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement de l'infection au VIH grâce à la mise au point de nouvelles classes de médicaments et de nouvelles molécules dans chaque classe et à l'utilisation des traitements d'association (multithérapie antirétrovirale). Toutefois, beaucoup de personnes vivant avec le VIH-sida qui suivent une multithérapie éprouvent des problèmes de résistance et d'efficacité, ainsi que de graves effets secondaires. Par conséquent, les personnes séropositives ont souvent besoin de changer les composants de leur multithérapie antirétrovirale. Comme le nombre d'antirétroviraux sur le marché demeure relativement faible, il est extrêmement important que de nouveaux médicaments soient développés et mis rapidement à la disposition des patients.

Au Canada, les personnes vivant avec le VIH-sida font face à plusieurs problèmes graves, notamment le fait que les médicaments antiviraux sont approuvés considérablement plus tard qu'aux États-Unis et que dans plusieurs autres pays. De façon générale, ce retard est attribuable à deux facteurs : (a) le temps requis par la Direction des produits thérapeutiques pour examiner les présentations de nouveaux médicaments drogues; et (b) les retards accusés dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada. L'analyse effectuée aux fins du présent document donne à penser que le premier facteur – le temps nécessaire à l'examen des présentations de drogues nouvelles – est un enjeu considérablement plus important que les retards accusés dans la présentation des demandes.

Notre analyse a également révélé un troisième enjeu critique : le manque de transparence du processus d'examen des présentations des drogues nouvelles au Canada. Même si un certain progrès a été réalisé dans ce dossier au cours des dernières années, il est très difficile de cerner et de résoudre les problèmes qui retardent l'approbation des médicaments à cause de ce manque de transparence.

Pour répondre à ces enjeux et à d'autres encore concernant le processus d'examen des médicaments, la Société canadienne du sida, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements et le Réseau canadien d'info-traitements sida ont formulé les recommandations suivantes :

- 1. La DPT devrait augmenter les ressources consacrées à l'examen des médicaments d'ordonnance à usage humain.**

- 2. La DPT devrait transformer ses cibles actuelles de délai d'évaluation en engagements fermes et créer un mécanisme d'exécution pour assurer que les échéances sont respectées.**
- 3. La DPT devrait adopter un processus ouvert, semblable à celui de la FDA, pour l'évaluation des médicaments.**
- 4. La DPT devrait établir un mécanisme formel pour intégrer la participation des consommateurs au processus d'évaluation des médicaments.**

- 5. La DPT devrait s'assurer que les consommateurs sont représentés au sein de plusieurs de ses comités consultatifs d'experts.**
- 6. La DPT devrait poursuivre ses efforts pour augmenter la transparence, notamment en favorisant la participation des consommateurs à ce processus. Ces efforts pourraient comprendre des réunions multilatérales avec des groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.**
- 7. La DPT devrait mettre en pratique des examens en parallèle (*rolling reviews*) pour tous les médicaments recevant une évaluation prioritaire.**
- 8. La DPT devrait réaliser davantage d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation.**
- 9. La DPT devrait faire un meilleur usage des méthodes de partage de l'information avec les autres agences de réglementation.**
- 10. La DPT devrait faire approuver des modifications à son système comptable qui lui permettraient de reporter les droits non dépensés d'une année financière à l'autre.**
- 11. La DPT devrait chercher des solutions novatrices de façon plus agressive – c'est-à-dire évaluer ce que font des pays comme l'Australie et la Suède pour accélérer le processus d'examen.**
- 12. La DGPSA devrait instaurer un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs et lui assurer des ressources adéquates.**

## **Introduction**

Le présent document a été préparé par la Société canadienne du sida (SCS), le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT) et le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). L'objet du document est d'examiner, du point de vue des personnes vivant avec le VIH-sida et des organismes communautaires de lutte contre le VIH-sida, les problèmes liés à l'homologation des produits thérapeutiques utilisés dans le traitement du VIH-sida.

Le document met principalement l'accent sur les nouveaux produits pharmaceutiques que les fabricants cherchent à commercialiser au Canada. Il ne traite pas de l'homologation de thérapies complémentaires, de l'autorisation de conduire des essais cliniques ou de l'approbation de nouvelles indications pour les produits pharmaceutiques déjà sur le marché.

Bien que ce document porte principalement sur les médicaments antiviraux contre le VIH, les problèmes cernés et les solutions proposées sont pertinents aux médicaments employés pour le traitement de toutes les maladies chroniques et potentiellement mortelles. La SCS, le CCSAT et CATIE s'intéressent à travailler en partenariat avec d'autres groupes de défense des consommateurs pour améliorer le système de réglementation des médicaments de sorte à aider les personnes atteintes de n'importe quelle maladie.

Dans la prochaine section, vous trouverez un bref survol du processus d'examen des médicaments en vigueur au Canada. Ce dernier est suivi d'une présentation des enjeux cernés par la SCS, le CCSAT et CATIE en ce qui concerne le processus d'examen des médicaments. Une autre section du document est consacrée à la proposition de solutions possibles et contient notamment une série de recommandations. Enfin, vous y trouverez une brève conclusion et une bibliographie.

Dans le présent document, deux tableaux renferment des notes explicatives. Des lettres de l'alphabet ont été utilisées pour renvoyer à ces notes. Vous trouverez par ailleurs des références et des explications supplémentaires se rapportant à certains énoncés du texte dans les notes figurant à la fin du document. Des chiffres romains ont été utilisés pour renvoyer à ces notes.

## **Méthodologie**

Le présent document est une version révisée d'un document produit en novembre 1998. Les méthodes suivantes ont été utilisées lors de la préparation du document original:

- examen des documents d'information pertinents;
- entrevues avec des responsables de Santé Canada;
- entrevues avec des représentants de l'industrie pharmaceutique canadienne;

- entrevues avec des militants luttant pour l'accès aux traitements au sein d'organismes communautaires.

Lors de la préparation de la présente version révisée, l'auteur a consulté des responsables de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, des représentants d'industrie pharmaceutique et des militants affiliés au CCSAT. L'auteur a également consulté des documents et des sites Web pertinents.

## **Terminologie**

Dans la plupart des cas, on utilise le terme « médicament » pour décrire un produit pharmaceutique.

Les sociétés pharmaceutiques sont désignées par le terme « fabricants ».

Le terme « présentation de drogues nouvelles » est utilisé pour décrire une demande d'approbation en vue de commercialiser un nouveau médicament. (C'est le terme couramment utilisé au Canada, mais d'autres pays peuvent employer un terme différent.)

Le terme « licence » est utilisé pour décrire l'avis officiel émis pour permettre à un fabricant de commercialiser un nouveau médicament. Les différents pays utilisent des termes différents; au Canada, la licence est un avis de conformité.

Le temps requis pour autoriser un nouveau médicament est calculé en nombre de jours. (C'est la pratique courante au Canada; aux États-Unis, le temps est généralement exprimé en mois.) Les jours sont des jours civils et non des jours ouvrables.

On parle d'évaluation prioritaire pour décrire l'examen accéléré d'une présentation de drogue nouvelle (ce terme est d'usage courant au Canada, mais d'autres pays utilisent des termes différents).

## **Limites**

Ce document met principalement l'accent sur les médicaments antiviraux utilisés contre le VIH parce que la recherche et l'analyse que nous avons effectuées aux fins de ce rapport ont révélé que, pour les personnes vivant avec le VIH-sida, c'est là que se situent les principaux problèmes.

La plupart du temps, dans l'analyse des questions relatives au processus d'examen des médicaments, nous faisons des comparaisons entre le Canada et les États-Unis, ce qui est particulièrement pertinent pour les Canadiens atteints du VIH-sida.

## Le processus d'examen des médicaments au Canada

*Cette section offre une courte description du processus d'examen des médicaments en vigueur au Canada.*

Avant qu'un nouveau médicament puisse être mis en vente au Canada, le fabricant doit déposer une présentation de drogue nouvelle (PDN) auprès de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), une division de Santé Canada. La PDN doit démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit. La DGPSA a établi des règles et des lignes directrices concernant l'information qui doit être fournie et sous quelle forme. Depuis la mi-2003, la Direction des produits thérapeutiques (DPT)—unité de la DGPSA qui examine les PDN concernant les produits pharmaceutiques—exige que les PDN se conforment au format « Common Technical Document » (CTD) conçu par l'International Conference on Harmonization (ICH).

Le CTD contient cinq modules qui sont décrits dans le tableau suivant.

**Tableau I – Modules du CTD**

<b>Module</b>	<b>Description</b>
Module 1 : Renseignements administratifs et données relatives à la prescription	Le Module 1 contient des renseignements administratifs concernant la demande et l'étiquetage proposé (p. ex., monographie de produit), ainsi que des renseignements généraux.
Module 2 : Résumés du Common Technical Document	Le Module 2 résume les données présentées dans les Modules 3, 4 et 5; on y trouve une table des matières résumant les autres modules.
Module 3 : Qualité	Le Module 3 contient des données sur la qualité du médicament faisant l'objet de la demande.
Module 4 : Rapports des études non cliniques	Le Module 4 contient des données provenant des études non cliniques où le médicament a été évalué.
Module 5 : Rapports des études cliniques	Le Module 5 contient des données provenant des études cliniques où le médicament a été évalué.

### Coûts des présentations

La DGPSA exige des frais pour évaluer la documentation présentée par les fabricants. Pour les nouveaux antiviraux contre le VIH, les frais vont de 100 000 \$ à 250 000 \$, selon le nombre d'indications et de présentations (formes du produit). La DPT affirme que les frais actuels, qui ont été établis en 1995, sont désuets et ne couvrent pas tous les coûts pertinents associés à l'examen d'un dossier.

## Délais d'examen

La DPT a établi une cible (appelée « critère de rendement ») de 45 jours civils pour effectuer l'examen préliminaire d'une PDN et une autre de 300 jours civils pour effectuer l'examen complet. Si l'on découvre des insuffisances dans la PDN, on demande au fabricant d'y remédier, ce qui peut prolonger ces délais d'examen. Le Tableau II illustre les cibles de la DPT en plus de détails.

## Examen prioritaire

Depuis 1992, la DPT dispose d'une politique sur le traitement prioritaire qui vise certains médicaments destinés au traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou débilitante. Les demandes faisant l'objet d'un examen prioritaire sont assujetties aux mêmes exigences de qualité, d'innocuité et d'efficacité que les demandes non prioritaires, mais le délai d'examen est plus court.

La politique sur le traitement prioritaire a été amendée à plusieurs reprises; la dernière version date de 2005.<sup>1</sup> La politique actuelle s'applique à :

- une nouvelle Présentation de drogue nouvelle (PDN) ou Présentation supplémentaire de drogue nouvelle (PSDN) pour le traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou débilitante et ce, pourvu qu'il existe des données cliniques substantielles indiquant que le médicament :
  - permet de procéder efficacement au traitement ou au diagnostic d'une maladie pour lequel il n'existe pas actuellement de médicament autorisé au Canada;
  - présente un rapport risques-avantages qui est supérieur à celui des thérapies et des agents préventifs ou diagnostiques existants pour une maladie ou une affection qui n'est pas adéquatement prise en charge grâce aux médicaments actuellement autorisés au Canada

Selon la politique de traitement prioritaire, les délais cibles pour l'examen des PDN admises au traitement prioritaire sont de 25 jours civils pour l'évaluation préliminaire et de 180 jours civils pour l'examen définitif de la présentation. Si l'on découvre des insuffisances dans la PDN, on demande au fabricant d'y remédier, ce qui peut prolonger ces délais d'examen. Le Tableau II illustre les cibles de la DPT en plus de détails.

**Tableau II — Délais établis par la DGPS pour le traitement des présentations de drogues nouvelles<sup>a</sup>**

Activité	Présentations ordinaires	Présentations prioritaires
----------	--------------------------	----------------------------

ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE EXAMEN	45 jours 300 jours	25 jours 180 jours
<b>Total (en l'absence d'insuffisances)</b>	<b>345 jours</b>	<b>205 jours</b>
EN CAS D'INSUFFISANCES, PRÉVOIR :		
Le temps que met le promoteur à répondre à l'avis <sup>b</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>	jusqu'à 90 jours <sup>c</sup>
Évaluation préliminaire supplémentaire	45 jours	25 jours
Examen supplémentaire	150 jours	90 jours
<b>Total</b>	<b>jusqu'à 630 jours</b>	<b>jusqu'à 410 jours</b>

Notes :

- <sup>a</sup> Tous les jours indiqués sur ce tableau sont des jours civils (et non des jours ouvrables). Ces délais incluent le temps nécessaire à l'examen de l'étiquetage (qui requiert un examen final de la monographie de produit et de l'information figurant sur l'emballage et l'étiquette par un groupe distinct au sein de la DPT).
- <sup>b</sup> La DPT peut délivrer un avis d'insuffisance ou un avis de non-conformité. L'avis d'insuffisance est délivré au cours du processus d'examen alors que l'avis de non-conformité est délivré à la fin du processus d'examen. La DPT peut également délivrer une demande d'éclaircissements à tout moment au cours de l'examen. Les promoteurs disposent de 15 jours pour répondre à une demande d'éclaircissements. Toutefois, théoriquement, le temps requis ne dépasse pas les délais indiqués dans le tableau ci-dessus.
- <sup>c</sup> Les promoteurs peuvent répondre avant que 90 jours ne se soient écoulés. Dans un sondage mené en 1996, R & D Canada (alors l'Association canadienne de l'industrie du médicament) a découvert que le délai moyen de réponse des promoteurs était de 72 jours pour les présentations ordinaires et de zéro à trois jours pour les présentations prioritaires.

## Permis conditionnels

Lorsqu'elle approuve la commercialisation d'un nouveau médicament au Canada, la DPT peut délivrer un avis de conformité avec conditions (AC-C). Les produits approuvés en vertu d'un AC-C se sont montrés prometteurs, sont de haute qualité et possèdent un profil d'innocuité acceptable selon une évaluation du rapport risques-avantages—mais Santé Canada estime que des études additionnelles sont nécessaires pour vérifier les bénéfices cliniques du médicament.

## **Analyse des enjeux**

*Dans cette section, nous examinons deux enjeux critiques : (a) la rapidité du processus d'examen des médicaments; et (b) la transparence du processus.*

### **Rapidité**

Les préoccupations concernant la rapidité de l'examen des médicaments contre le VIH-sida relèvent de deux catégories : (a) les délais nécessaires à l'examen des présentations de drogues nouvelles (PDN); et (b) les retards accusés dans le dépôt des PDN.

Le Tableau III (voir la page suivante) indique la date de dépôt et la date d'homologation de tous les médicaments antiviraux contre le VIH approuvés par le DPT et la Federal Drug Administration (FDA) des États-Unis depuis 1995. Le tableau indique également le nombre de jours écoulés entre la présentation de la demande et l'homologation du médicament.

**Tableau III – Dates de dépôt auprès de la DPT et de la FDA, dates d’approbation et statut prioritaire des médicaments antiviraux approuvés depuis 1995<sup>ii</sup>**

Médicament	Fabricant	Agence	Statut prioritaire	Date de dépôt de la PDN	Date d’approbation	Nombre de jours écoulés avant l’approbation
Zerit (stavudine ou d4T)	Bristol-Myers Squibb	DPT	NON	93-12-01	96-03-26	845 jours
		FDA	OUI	93-11-14	94-05-14	181
Epivir (lamuvidine ou 3TC)	Shire	DPT	OUI	95-07-17	95-12-08	144
		FDA	OUI	95-06-29	95-11-20	144
Invirase (saquinavir)	Roche	DPT	OUI	95-09-19	96-03-22	185
		FDA	OUI	95-08-13	95-12-06	115
Norvir (ritonavir)	Abbott	DPT	OUI	96-02-06	96-08-14	189
		FDA	OUI	95-12-21	96-03-01	71
Crixivan (indinavir)	Merck Frosst	DPT	OUI	96-02-03	96-09-13	222
		FDA	OUI	96-01-31	96-03-13	42
Viramune (névirapine)	Boehringer Ingelheim	DPT	NON <sup>a</sup>	96-06-12	98-10-04	809
		FDA	OUI	96-02-23	96-06-21	119
Rescriptor (delavirdine)	Pharmacia & Upjohn	DPT	NON	96-12-13	98-07-22	586
		FDA	OUI	96-07-15	97-04-04	263
Viracept (nelfinavir)	Agouron	DPT	NON	97-03-15 <sup>b</sup>	98-08-11	514
		FDA	OUI	96-12-26	97-03-14	78
Fortovase (saquinavir) <sup>c</sup>	Roche	DPT	NON	97-05-09	98-11-23	563
		FDA	OUI	97-05-09	97-11-07	182
Combivir <sup>d</sup> (zidovudine et lamuvidine)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	97-08-08	98-12-03	482
		FDA	OUI	97-06-01	97-09-26	117
Ziagen (abacavir)	GlaxoSmithKline	DPT	OUI	98-06-24	99-06-04	345
		FDA	OUI	98-06-24	98-12-17	176
Sustiva (éfavirenz)	DuPont Pharma	DPT	OUI	98-06-30 <sup>b</sup>	99-03-19	262
		FDA	OUI	98-05-29 <sup>b</sup>	98-09-17	111

(suite du Tableau III à la page suivante)

**Tableau III (suite)**

Médicament	Fabricant	Agence	Statut prioritaire	Date de dépôt de la PDN	Date d'approbation	Nombre de jours écoulés avant l'approbation
Agenerase <sup>e</sup> (amprénavir)	GlaxoSmithKline	DPT	OUI	98-10-14	01-03-02	869 jours
		FDA	OUI	98-10-05	99-04-15	192
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	99-12-15	01-10-17	672
		FDA	OUI	99-12-16	00-11-14	334
Videx EC (didanosine ou ddI) (gastro-résistant)	Bristol-Myers Squibb	DPT	NON	00-04-15 <sup>b</sup>	01-10-15	555
		FDA	OUI	00-01-15 <sup>b</sup>	00-10-31	290
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	Abbott	DPT	OUI	00-06-29	01-03-09	253
		FDA	OUI	00-06-15 <sup>b</sup>	00-09-15	92
Viread (ténofovir)	Gilead Sciences	DPT	OUI	02-02-15 <sup>b</sup>	03-03-18	408
		FDA	OUI	01-05-15 <sup>b</sup>	01-10-26	164
Fuzeon (enfuvirtide ou T-20)	Roche	DPT	OUI	02-09-26	03-07-14	329
		FDA	OUI	02-09-17	03-03-13	176
Reyataz) (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	DPT	OUI	03-03-15 <sup>b</sup>	03-12-05	270
		FDA	OUI	02-12-20	03-06-20	182
Lexiva (fosamprénavir)	GlaxoSmithKline	DPT	NON	03-05-21	04-12-10	569
		FDA	NON	02-12-20	03-10-20	304
Emtriva (emtricitabine ou FTC)	Gilead Sciences	DPT	NON	04-09-17	05-11-21	431
		FDA	NON	02-09-03	03-07-02	302
Truvada (emtricitabine + ténofovir)	Gilead Sciences	DPT	NON	04-12-17	06-01-06	387
		FDA	NON	04-03-11	04-08-02	144

<sup>a</sup> Viramune a reçu un statut prioritaire dans un premier temps, mais ce dernier lui a été enlevé par la suite.

<sup>b</sup> Le jour du mois est approximatif.

<sup>c</sup> Les mêmes ingrédients qu'Invirase, mais avec une meilleure biodisponibilité.

<sup>d</sup> Combivir associe la zidovudine et la lamuvidine dans un seul comprimé; cette forme est plus facile à prendre pour les patients que les deux médicaments séparément.

<sup>e</sup> Ce médicament faisait l'objet d'un examen pour la deuxième fois.

## Temps requis par la DPT pour examiner les présentations de drogues

Bien que la situation se soit un peu améliorée au cours des dernières années, du moins en ce qui concerne les médicaments anti-VIH,<sup>iii</sup> la DPT met encore considérablement plus de temps à examiner les présentations de drogues nouvelles que plusieurs autres pays, notamment les États-Unis.

En ce qui a trait aux médicaments antiviraux contre le VIH, une analyse des données du Tableau III révèle que le délai moyen nécessaire à l'approbation est considérablement plus long chez la DPT que chez la FDA. Depuis 1995, le délai moyen nécessaire à l'approbation des antiviraux contre le VIH a été de 450 jours chez la DPT, comparativement à 172 jours chez la FDA. Ainsi, en ce qui concerne les médicaments approuvés durant cette période, la DPT a mis plus de deux fois plus de temps à traiter les demandes que la FDA. Le Tableau IV indique les délais moyens d'approbation de la DPT et de la FDA pour chaque période de deux ans écoulée entre 1995 et 2006.

**Tableau IV – Délais moyens d'approbation des antiviraux par la DPT et la FDA par périodes de deux ans**

Année civile où les médicaments ont été approuvés par la DPT	DPT (nombre de jours)	FDA (nombre de jours)
1995-1996	317	111
1997-1998	591	152
1999-2000	304	144
2001-2002	587	227
2003-2004	394	207
2005-2006	409	223
Moyenne au cours de la période de 12 ans	450	172

Il est à noter que le rendement de la DPT s'est quelque peu amélioré en 2003-2004 et de nouveau en 2005-2006, comparativement à la période 2001-2002.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la DPT a fixé des délais cibles pour l'examen des présentations de drogues nouvelles. Ces cibles ne sont obligatoires d'aucune façon. (La FDA fixe des échéanciers qui ressemblent à ceux de la DPT,<sup>iv</sup> sauf que, contrairement à la DPT où il s'agit de simples cibles, les échéanciers de la FDA représentent des engagements fermes que prend le Congrès américain en échange du droit d'instaurer un système de frais d'utilisation.)

## Facteurs contribuant aux retards accusés par la DPT

Quels sont les facteurs qui expliquent les retards dans l'approbation des présentations de drogues nouvelles à la DPT ? Plusieurs explications possibles ont été avancées par les représentants de l'industrie pharmaceutique et des organismes communautaires interrogés lors de la préparation du présent document :

- À la DPT, les ressources consacrées à l'examen des présentations de drogues nouvelles sont insuffisantes. La DPT dispose d'environ 550 années-personnes. Or, le service correspondant de la FDA comptait environ 1 800 employés à la fin de 2004<sup>v</sup> (un ratio de moins de un à trois). Une année-personne correspond au financement d'un poste pour une année entière;
- Il n'y a pas suffisamment d'évaluateurs d'expérience. Plusieurs spécialistes ont accepté d'autres postes au sein de la DPT, donc leur expertise sur les dossiers et les produits à l'examen a été perdue. Il faut donc former des effectifs nouveaux, ce qui est difficile à faire étant donné le manque de ressources;
- Contrairement à la FDA, la DPT n'autorise pas les examens en parallèle (*rolling reviews*). Lors de ce genre d'examen, le fabricant peut présenter des données partielles avant la date formelle de dépôt de la présentation de drogue nouvelle. Ces données sont habituellement présentées au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles. L'agence de réglementation peut donc prendre une longueur d'avance dans son évaluation.
- La DPT ne fait pas d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation. Selon plusieurs personnes interrogées dans le cadre de notre rapport, la DPT ne serait pas en mesure de négocier davantage d'examens mixtes parce que les autres agences de réglementation trouvent que la collaboration avec la DPT les ralentit.

## Retards dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada

En se servant des données du Tableau III, il est possible de comparer les dates où les présentations de drogues nouvelles ont été déposées auprès de la DPT et de la FDA. Le Tableau IV résume les informations pertinentes.

**Tableau VI B Dates de dépôt des médicaments antiviraux contre le VIH : Comparaison de la FDA et de la DPT**

Médicament	Date de dépôt FDA	Date de dépôt DPT	Écart (jours)
Zerit (stavudine ou d4T)	93-11-14	93-12-01	17 jours
Epivir (lamuvidine ou 3TC)	95-06-29	95-06-29	0
Invirase (saquinavir)	95-08-13	95-09-19	37
Norvir (ritonavir)	95-12-21	96-02-06	47
Crixivan (indinavir)	96-01-31	96-02-23	23
Viramune (névirapine)	96-02-23	96-06-12	110
Rescriptor (delavirdine)	96-07-15	96-12-13	151
Viracept (nelfinavir)	96-12-26	97-03-15	79
Fortovase (saquinavir)	97-05-09	97-05-09	0
Combivir (zidovudine et lamuvidine)	97-06-01	97-08-08	68
Ziagen (abacavir)	98-06-24	98-06-24	0
Sustiva (efavirenz)	98-05-29	98-06-30	32
Agenerase (amprénavir)	98-10-05	98-10-14	9
Trizivir (AZT, 3TC, abacavir)	99-12-16	99-12-15	0
Videx EC (didanosine ou ddi) (gastro-résistant)	00-01-15	00-04-15	91
Kaletra (lopinavir + ritonavir)	00-06-15	00-06-29	14
Viread (ténofovir)	01-05-15	02-02-15	396
Fuzeon (enfuvirtide ou T-20)	02-09-17	02-09-26	9
Reyataz (atazanavir)	02-12-20	03-03-15	85
Lexiva (fosamprénavir)	02-12-20	03-05-21	152
Emtriva (emtricitabine ou FTC)	02-09-03	04-09-17	744
Truvada (emtricitabine + ténofovir)	04-03-11	04-12-17	281

Les retards dans le dépôt des PDN auprès de la DPT allaient de 0 à 744 jours, la moyenne étant de 107 jours.

Ces retards s'expliquent en partie par le fait que le Canada est un petit marché comparativement aux États-Unis – les fabricants n'agissent donc pas aussi rapidement pour déposer leurs demandes au Canada. Depuis quelques années, cependant, une explication plus vraisemblablement réside dans les problèmes causés par l'importation transfrontalière des médicaments canadiens par les Américains. Dans plusieurs cas, les fabricants attendent que le prix d'un nouveau médicament soit fixé aux États-Unis avant de déposer une PDN au Canada.

## **Permis conditionnels (avis de conformité avec conditions)**

Le 28 mai 1998, la DPT a établi une nouvelle politique à propos des permis conditionnels. Cette politique a été révisée à plusieurs reprises par la suite, le plus récemment en 2005.<sup>vi</sup> La politique a pour objectifs de :

[a] permettre aux personnes atteintes d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante d'avoir plus rapidement accès à de nouveaux médicaments prometteurs;

[b] créer un mécanisme pour faire en sorte qu'un fabricant dont un médicament a été approuvé dans le cadre de la présente politique entreprenne des études de confirmation dans le but de vérifier l'existence d'un bénéfice clinique notable et établir un profil additionnel de l'innocuité.

La politique affirme que :

[a] l'approbation en vertu de la politique sur les AC-C peut être délivrée à l'égard d'un produit pharmaceutique offrant un bénéfice clinique prometteur, sous réserve que l'innocuité du médicament puisse être raisonnablement établie à l'issue de l'évaluation de ses risques et de ses bénéfices et que le produit soit considéré comme de grande qualité.

La politique définit ainsi le terme « preuve clinique prometteuse » :

[a] preuve fondée sur des essais cliniques bien menés et bien contrôlés établissant qu'un médicament a un effet sur un marqueur de substitution ou un marqueur clinique auquel on peut raisonnablement se fier pour prédire le bénéfice clinique.

Avant qu'un avis de conformité avec conditions puisse être accordé, la politique affirme également que le promoteur doit s'engager par écrit à concevoir et à réaliser des études de confirmation pour vérifier les bénéfices cliniques du médicament.

Une politique semblable fait partie du système d'examen prioritaire de la FDA.<sup>vii</sup>

Il semble que la politique de la DPT en matière d'AC-C ait été conçue pour permettre aux fabricants de déposer une présentation de drogue nouvelle plus tôt qu'ils le pourraient si cette politique n'était pas en vigueur. Il semble que la DPT soit en mesure de délivrer un permis conditionnel à un fabricant dont la PDN ne contient que des données relatives aux marqueurs de substitution (pourvu que les études de confirmation réalisées après l'octroi du permis conditionnel fournissent des données cliniques favorables), même si les seuls marqueurs de substitution ne suffisent pas à l'obtention d'un permis régulier.

Il n'est pas clair de quelle façon précise cette nouvelle politique va accélérer la mise sur le marché des antiviraux contre le VIH. Entre autres, la politique affirme que les

fabricants pourront déposer plus tôt leurs présentations de drogues nouvelles. Toutefois, comme l'analyse effectuée aux fins de ce document le révèle, les retards accusés dans le dépôt des demandes sont un problème insignifiant comparativement au temps requis par la DPT pour réaliser ses examens.

Rescriptor fut le premier antiviral contre le VIH à se voir accorder un avis de conformité avec conditions en vertu de la nouvelle politique. Cependant, il est à noter que cette politique a été mise en vigueur longtemps après que la demande d'approbation de Rescriptor a été déposée.

Depuis le début de 1999, des avis de conformité avec conditions ont été accordés pour 14 médicaments, dont un seul pour le traitement du VIH (Viread). Au moment d'écrire ces lignes, les conditions ont été respectées avec succès pour deux des 14 médicaments, soit Viread et Activase. Viread a reçu son AC-C le 18 mars 2003; les conditions ont été respectées 16 mois plus tard, soit le juillet 2005. En ce qui a trait à Activase, l'AC-C a été octroyé le 16 février 1999, mais les conditions n'ont été respectées que le 26 janvier 2005, soit environ six ans plus tard.

Sur les 12 autres médicaments ayant reçu un AC-C, un permis a été suspendu par la suite. Selon le site Web de Santé Canada, les conditions n'ont pas encore été respectées pour les 11 médicaments restants.<sup>viii</sup> Sur ces derniers, le premier AC-C a été accordé en février 1999 et le dernier en décembre 2005. Même si aucun de ces médicaments n'est destiné au traitement du VIH, nous avons inclus ces informations ici parce que les permis conditionnels pourraient jouer un rôle à l'avenir en ce qui concerne l'examen et l'approbation des médicaments anti-VIH. Lors de la préparation de ce document, nous n'avons analysé ni les conditions imposées ni les raisons pour lesquelles, dans certains cas, plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'elles soient respectées.

## **Transparence**

Par le passé, il a été très difficile d'arriver au fond des problèmes associés au processus d'examen des médicaments à cause du manque de transparence à la DPT.

La DPT dit que toute l'information reliée à l'examen d'une présentation de drogue nouvelle est confidentielle et protégée par le droit à la protection des renseignements du fabricant. C'est pour cette raison que la DPT ne veut pas discuter des détails d'une présentation de drogue nouvelle avec une tierce partie. Les représentants des organismes communautaires qui tentent de comprendre ces questions trouvent cela frustrant. Même les représentants de l'industrie pharmaceutique se plaignent du manque de transparence de la DPT lorsqu'il s'agit de connaître le statut de leurs propres demandes.

Pour sa part, la FDA a des audiences publiques pour toutes les présentations de drogues nouvelles où le public a non seulement l'occasion de s'exprimer, mais où l'examen, les délibérations et l'évaluation du médicament (y compris les commentaires particuliers des membres du jury) sont du domaine public. La plupart des données examinées au cours de ces audiences publiques sont déjà du domaine public. Lorsque des données

non publiées sont sous embargo, on examine plutôt des résumés des données.<sup>ix</sup>

On a constaté quelques améliorations à la DPT au cours des dernières années en ce qui a trait à la transparence. En voici quelques exemples :

- La DPT a tenu des audiences publiques dans le cadre de l'examen de deux médicaments ou dispositifs non reliés au VIH (les inhibiteurs COX-II et les implants mammaires);
- La DPT a affiché des résumés électroniques de ses décisions relatives à l'approbation de nouveaux médicaments;
- Les consommateurs sont représentés au sein du Comité consultatif sur la gestion, forum dont le mandat consiste à offrir des conseils concernant les questions administratives pertinentes à la DPT;
- La DPT a tenu, en juin 2006, une série d'ateliers à l'intention des principales parties concernées pour discuter de la documentation et de la divulgation des données d'essais cliniques;
- La DPT a annoncé son intention de lancer une nouvelle base de données en ligne qui fournira de l'information sur tous les médicaments homologués au Canada depuis 1994.

Malgré ces améliorations, les groupes de consommateurs ont encore de la difficulté à obtenir de l'information sur l'état de traitement des PDN. De plus, les consommateurs ne sont toujours pas représentés au sein de plusieurs comités consultatifs de la DPT.

## **Solutions possibles et recommandations**

*Dans cette discussion, nous proposons des solutions possibles aux problèmes décrits dans la section précédente, ainsi qu'une série de recommandations.*

### **ACCROÎTRE LES RESSOURCES ACCORDÉES À L'EXAMEN DES MÉDICAMENTS PRESCRITS AUX PERSONNES**

---

La DPT dispose de moins du tiers des ressources de la FDA, mais la charge de travail des deux organismes est sensiblement la même. Une augmentation des ressources de la DPT devrait aboutir à des examens plus rapides, pourvu que le personnel additionnel ait les compétences nécessaires pour faire le travail nécessaire.

**Recommandation 1 : La DPT devrait augmenter les ressources consacrées à l'examen des médicaments d'ordonnance à usage humain.**

### **TRANSFORMATION DES CIBLES EN ENGAGEMENTS**

---

La DPT a fixé des délais cibles pour l'évaluation prioritaire et ordinaire des présentations de drogues nouvelles mais il semble que ces cibles soient rarement respectées. En revanche, la FDA et d'autres agences de réglementation ont transformé ces cibles en engagements fermes.

**Recommandation 2 : La DPT devrait transformer ses cibles actuelles de délai d'évaluation en engagements fermes et créer un mécanisme d'exécution pour que les échéances soient respectées.**

### **TRANSPARENCE**

---

Si la DPT faisait preuve de plus de transparence, les gens comprendraient mieux les problèmes liés au processus d'examen des médicaments et la reddition de comptes serait facilitée.

La DPT devrait amorcer des discussions ouvertes et franches avec les groupes de consommateurs afin d'expliquer pourquoi elle accuse des retards dans l'approbation des nouveaux antiviraux contre le VIH au Canada. Ce dialogue devrait également être axé sur la recherche de solutions. Entre autres, on pourrait organiser une conférence consensuelle réunissant représentants des gouvernements, fabricants et consommateurs. Toutefois, une telle conférence ne peut avoir lieu que si Santé Canada manifeste clairement sa volonté d'aborder les enjeux et si les préparatifs préalables sont adéquats (c'est-à-dire moyennant la formation d'un groupe de travail).

Il serait utile que la DPT établisse un mécanisme pour favoriser la participation continue des consommateurs au processus d'examen des médicaments.

La DPT devrait organiser davantage de réunions bilatérales et multilatérales avec les groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.

Même si la représentation des consommateurs au sein du Comité consultatif sur la gestion constitue un progrès louable, les consommateurs devraient également être représentés dans les autres comités consultatifs d'experts de la DPT.

**Recommandation 3 : La DPT devrait adopter un processus ouvert, semblable à celui de la FDA, pour l'examen des médicaments.**

**Recommandation 4 : La DPT devrait établir un mécanisme formel pour intégrer la participation des consommateurs au processus d'évaluation des médicaments.**

**Recommandation 5 : La DPT devrait s'assurer que les consommateurs sont représentés au sein de plusieurs de ses comités consultatifs d'experts.**

**Recommandation 6 : La DPT devrait poursuivre ses efforts pour augmenter la transparence, notamment en favorisant la participation des consommateurs à ce processus. Ces efforts pourraient comprendre des réunions multilatérales avec des groupes de consommateurs et d'autres parties concernées.**

## **EXAMENS EN PARALLÈLE**

---

Il a été démontré que les examens en parallèle réduisent le temps nécessaire pour amener un médicament sur le marché aux États-Unis. Logiquement, une telle politique serait avantageuse pour le Canada aussi. Il se peut que l'absence d'une telle politique au Canada soit attribuable à l'insuffisance des ressources.

**Recommandation 7 : La DPT devrait mettre en pratique des examens en parallèle (*rolling reviews*) pour tous les médicaments recevant une évaluation prioritaire.**

## **EXAMENS MIXTES AVEC D'AUTRES AGENCES DE RÉGLEMENTATION**

---

Dans le cadre d'un examen mixte, deux agences de réglementation examinent une présentation de drogue nouvelle ensemble en se partageant le travail. La DPT et la FDA ont fait des examens mixtes par le passé. Le médicament anti-VIH ddI a fait l'objet d'un examen mixte et a été approuvé par les deux pays en 1991, avec une journée d'écart. Le médicament VIH Mepron a aussi fait l'objet d'un examen mixte. Il devrait y avoir plus d'examens mixtes pour accélérer le processus à la DPT. Il est possible, cependant, que d'autres agences de réglementation ne veuillent pas faire d'examen mixte avant que la DPT ne rationalise son administration ou qu'elle augmente ses ressources.

**Recommandation 8 : La DPT devrait réaliser davantage d'examens mixtes avec d'autres agences de réglementation.**

## **PARTAGE DE L'INFORMATION AVEC D'AUTRES AGENCES DE RÉGLEMENTATION**

---

Des données montrent que la DPT partage déjà de l'information (tels que les rapports d'évaluation d'un sous-ensemble de données inclus dans la présentation de drogue nouvelle) avec d'autres agences de réglementation, au cours de l'examen d'une présentation de drogue nouvelle. Un meilleur partage de l'information serait avantageux. Des examens effectués à l'étranger pourraient être utilisés pour identifier des enjeux spécifiques reconnus par d'autres agences et les réponses avancées par les fabricants.

**Recommandation 9 : La DPT devrait faire un meilleur usage des méthodes de partage de l'information avec les autres agences de réglementation.**

## **PROCÉDURES COMPTABLES**

---

À l'heure actuelle, les droits non utilisés dans une année financière ne peuvent être reportés à l'année suivante. Une modification aux procédures comptables permettant un tel report augmenterait les ressources à la disposition de la DPT.

**Recommandation 10 : La DPT devrait faire approuver des modifications à son système comptable qui lui permettraient de reporter les droits non dépensés d'une année financière à l'autre.**

## **AUTRES SOLUTIONS NOVATRICES**

---

Si la DPT souhaite réellement améliorer ses délais d'examen, elle devrait examiner ce qui se fait dans d'autres pays. Voici deux exemples :

- L'agence de réglementation de l'Australie, la Therapeutics Goods Administration (TGA), a dressé une liste de sept grands pays industrialisés; si un médicament présenté à la TGA a déjà été approuvé par deux des pays sur cette liste, la TGA réduit son délai d'examen cible de 50 pour cent;<sup>x</sup>
- L'agence de réglementation de la Suède est plus petite que la DPT pourtant elle approuve les nouveaux médicaments en moins de la moitié du temps pris par la DPT.<sup>xi</sup>

**Recommandation 11 : La DPT devrait chercher des solutions novatrices de façon plus agressive – c'est-à-dire évaluer ce que font des pays comme l'Australie et la Suède pour accélérer le processus d'examen.**

## **SURVEILLANCE POST-APPROBATION**

---

Pour être plus efficace, le système d'approbation des nouveaux médicaments devrait comporter des exigences relatives aux études et à la surveillance post-commercialisation (ou post-approbation). Un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs devrait comporter les éléments suivants :

- La collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques des données relatives aux effets indésirables, à la toxicité, aux interactions médicamenteuses et à l'efficacité à long terme des médicaments anti-VIH après la mise sur le marché;
- L'utilisation de ces données lors de la prise de décisions concernant l'innocuité et les indications cliniques d'un médicament;
- La distribution rapide des données à toutes les parties concernées;
- Des systèmes de déclaration définis;
- La participation de la communauté, des personnes vivant avec le VIH, des chercheurs, de l'industrie pharmaceutique, des fournisseurs de soins et de la DPT à tous les éléments ci-dessus.

Pour contribuer à l'efficacité de la surveillance post-approbation, on devrait, entre autres, assurer un suivi actif aux personnes qui prennent les nouveaux médicaments en question (plutôt que de se fier à l'ancienne pratique passive qui consistait à déposer des rapports d'effets indésirables). Cette approche exigerait l'investissement de ressources.

La décision prise en 2005 d'augmenter de cinq à sept le nombre de centres régionaux recevant des rapports d'effets indésirables est un pas dans la bonne direction, mais beaucoup d'autres mesures sont nécessaires.

**Recommandation 12 : La DGPSA devrait instaurer un système de surveillance post-approbation actif axé sur les consommateurs et lui assurer des ressources adéquates.**

## **Conclusion**

L'analyse effectuée dans le présent document a clairement démontré qu'il existe un problème important en ce qui concerne le temps requis par la DPT pour examiner les présentations de drogues nouvelles se rapportant au traitement du VIH. Il y a aussi un problème, quoique de moindre importance, en ce qui a trait aux retards accusés dans le dépôt des présentations de drogues nouvelles au Canada. Il semble clair que ces deux problèmes sont attribuables à la DPT et non aux fabricants des médicaments.

Ce document a également décrit la nécessité, de la part de Santé Canada, de mesures additionnelles pour améliorer la transparence du système d'approbation des médicaments.

L'action des militants en cette matière devrait donc viser Santé Canada (y compris la DPT et le bureau du ministre de la Santé) et les autres départements et agences gouvernementaux appropriés (y compris le ministère des Finances). La SCS, le CCSAT et CATIE sont prêts à s'asseoir avec Santé Canada pour explorer des solutions possibles.

## Bibliographie

*Les publications et les documents suivants ont été consultés lors de la préparation de ce document.*

Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*.  
[www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm](http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm)

Food and Drug Administration (FDA). *Food and Drug Modernization Act of 1997*. US Department of Health and Human Services.

Santé Canada. *Avis de conformité avec conditions (AC-C)*. Direction des produits thérapeutiques. Énoncé de politique. 30 novembre 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/noccrev\\_acrev\\_pol\\_2006\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/noccrev_acrev_pol_2006_f.html)

Santé Canada. *Évaluation prioritaire des présentations de drogues*. Direction des produits thérapeutiques. Énoncé de politique. 30 novembre 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/prds\\_tppd\\_pol\\_2006\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/prds_tppd_pol_2006_f.html)

Santé Canada. *Examen réglementaire des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux : Résumé annuel du rendement 2004*. Direction générale des produits de santé et des aliments. 2005.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance\\_rendement\\_2004\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/performance_rendement_2004_f.html)

R & D Canada. *NOC Survey – 2004*. Non daté.  
[www.canadapharma.org/Industry\\_Publications/NOC\\_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf](http://www.canadapharma.org/Industry_Publications/NOC_Survey/NOC%20Survey%20Report%202004%20EN%20-%20Final.pdf)

## Notes

---

<sup>i</sup> Santé Canada. *Évaluation prioritaire des présentations de drogues*

<sup>ii</sup> Cette information a été obtenue en consultant le site Web de la FDA et lors de discussions avec des représentants des compagnies pharmaceutiques.

<sup>iii</sup> Selon Santé Canada, les retards accusés dans l'examen des présentations de drogues, tous médicaments confondus, ont été réduits de 89 pour cent entre avril 2003 et mars 2005, et 25 pour cent des décisions réglementaires prises en 2004 ont respecté les délais cibles, une augmentation de 13 pour cent comparativement à 2003. Source : Santé Canada. *Examen réglementaire des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux*. Signalons toutefois que, selon R & D Canada, la DPT a approuvé un total de 17 PDN déposées par des compagnies membres dans un délai moyen de 918 jours, comparativement à 639 jours en 2003; cette moyenne représente une augmentation de 44 pour cent. Toutefois, d'ajouter R & D Canada : (traduction) « En examinant ces données, rien ne laisse penser à ce moment que cette augmentation représente une tendance. En fait, les données des années précédentes avaient démontré une bonne tendance à la baisse dans les délais d'approbation moyens. » Source : R & D Canada. *NOC Survey – 2004*.

<sup>iv</sup> Les délais de la FDA pour des présentations ordinaires sont de deux mois pour l'examen préliminaire et 12 mois pour la première action. « Première action » peut signifier soit : (a) une lettre d'approbation disant que le médicament est approuvé pour la vente; soit (b) une lettre d'approbation partielle indiquant que l'information scientifique est satisfaisante mais qu'il reste à négocier l'étiquetage. L'écart entre une lettre d'approbation et une lettre d'approbation partielle peut atteindre 180 jours et soit (c) un avis au sujet de certaines insuffisances. Il n'est pas clair si les deux mois accordés à l'examen préliminaire font partie des 12 mois pour la première action, ou s'ils s'ajoutent à la période de 12 mois. Pour les présentations prioritaires, les délais sont de 1,5 mois pour l'examen préliminaire et de 6 mois pour la première action. Encore une fois, il n'est pas clair si le 1.5 mois accordé à l'examen préliminaire fait partie des six mois de la première action ou vient s'ajouter aux six mois de la première action.

<sup>v</sup> Food and Drug Administration (FDA). *CDER 2004 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*.

<sup>vi</sup> Santé Canada. Avis de conformité avec conditions (AC-C).

<sup>vii</sup> Federal Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, *Food and Drug Modernization Act of 1997*. The FDA policy on priority review is part of the Act. A copy of the Act can be found on the FDA website at [www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/s830.enr.pdf).

<sup>viii</sup> Voir [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index_f.html)

<sup>ix</sup> Cette information a été obtenue dans le cadre d'entrevues menées auprès de plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique.

<sup>x</sup> Cette information a été obtenue dans le cadre d'une entrevue menée auprès d'un représentant de l'industrie pharmaceutique.

<sup>xi</sup> Ibid.