



Health Canada and the Public
Health Agency of Canada

Santé Canada et l'Agence
de la santé publique du Canada

Évaluation du Programme des produits biologiques de 1999-2000 à 2012-2013

Préparé par
Direction de l'évaluation
Santé Canada et Agence de la santé publique du Canada

Mai 2014

Liste des acronymes

AAP	Architecture des activités de programmes
AC	Avis de conformité
AC-C	Avis de conformité avec conditions
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ANC	Avis de non-conformité
APS	Avis aux professionnels de la santé
ARM	Accord de reconnaissance mutuelle
ASFC	Agence des services frontaliers du Canada
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
BIIEPSC	Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
BLLAD	Bureau de liaison pour la <i>Loi sur les aliments et drogues</i>
BPBBSNC	Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPE	Bonnes pratiques d'examen
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPLD	Bonnes pratiques de lignes directrices
BPPIMC	Bureau des produits pharmaceutiques et des instruments médicaux commercialisés
BPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BRP	Bureau des régions et des programmes
BVG	Bureau du vérificateur général du Canada
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research (É.-U., FDA)
CCE	Comité consultatif d'experts
CCEIP	Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques
CCI	Comité canadien d'immunisation
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CCR	Conseil de coopération en matière de réglementation
CE	Communauté européenne
CEDPC	Conformité aux exigences de déclaration postcommercialisation
CEPRB	Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques
CER	Comité d'éthique de la recherche
CETS	Centre d'évaluation des tissus et du sang
CEV	Centre d'évaluation des vaccins
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à la consommation humaine
CSA	Association canadienne de normalisation
CSASST	Comité sénatorial des affaires sociales, des sciences et de la technologie
CTD	Document technique commun
CTI	Comité des thérapies innovantes
CTO	Cellules, tissus et organes
DEC	Demande d'essai clinique

Liste des acronymes

DEQM	Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé
DGCAP	Direction générale des communications et des affaires publiques
DGPASA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DGRO	Direction de la gestion des ressources et des opérations
DIN	Numéro d'identification du médicament
DLMM	Demande de licence de mise en marché
DNUE	Drogue nouvelle pour usage exceptionnel
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPPAI	Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DPT	Direction des produits thérapeutiques
eCTD	Document technique commun électronique
EMEA	Agence européenne des médicaments
EPAR	Rapport européen public d'évaluation
ESL	Évaluation sur les lieux
ETP	Équivalent temps plein
EVL	En vente libre
FDA	Food and Drug Administration (É.-U.)
GC	Gouvernement du Canada
GC II	Gazette du Canada, Partie II
GCE	Groupe consultatif d'experts
HESA	Comité permanent de la santé de la Chambre des communes
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
IIPT	Initiative sur l'innocuité des produits thérapeutiques
IOM	Institute of Medicine (É.-U.)
IRC	Initiative en matière de recouvrement des coûts
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
LEPP	Licence d'établissement pour produits pharmaceutiques
LNO	Lettre de non-objection
LPA	<i>Loi sur la procréation assistée</i>
LPL	Lipoprotéine lipase
MDEC	Modification à une demande d'essai clinique
MTI	Médicaments de thérapies innovantes
NC	Non-conformité
NIH	National Institutes of Health (Instituts nationaux en santé – É.-U.)
NSA	Nouvelle substance active
OMCL	Laboratoires officiels de contrôle des médicaments
OMS	Organisation mondiale de la santé
PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PAS	Programme d'accès spécial
PASPAC	Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation
PBU	Produit biologique ultérieur
PCS	Présentation et consonance semblable
PCSP	Programme canadien de surveillance pédiatrique
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PDP	Programme des médicaments pharmaceutiques
PE	Protocole d'entente
PGR	Plan de gestion du risque

Liste des acronymes

PIV	Produit intermédiaire en vrac
PLR	Physician Label Rule (É.-U., FDA)
PMCL	Programme de mise en circulation des lots
PMUH	Programme des médicaments pour usage humain
PON	Procédure opérationnelle normalisée
PPB	Programme des produits biologiques
PPV	Plan de pharmacovigilance
PRB	Programme de réunions bilatérales
PREP	Produit radiopharmaceutique émetteur de positons
Q&R	Questions et réponses
RAPB	Rapport annuel sur un produit biologique
RASE	Régime d'avantages sociaux des employés
RIEM	Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments
RMR	Rapports ministériels sur le rendement
RPEAR	Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques
RPPV	Rapport périodique de pharmacovigilance
RPPV-C	Rapport périodique de pharmacovigilance - confirmatif
RU	Royaume-Uni
SAPT	Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques
SCPS	Sulfate de chondroïtine persulfatée
SCS	Société canadienne du sang
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
SCT	Secrétariat du Conseil du Trésor
SEAR	Stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques
SGII	Système de gestion des informations des intervenants
SM	Sous-ministre
SMA	Sous-ministre adjoint
SMD	Sommaire des motifs de décisions
SMQ	Système de management de la qualité
SMR	Stratégie de mesure du rendement
SPADN	Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle
SPDN	Supplément à une présentation de drogue nouvelle
SSCTO	Système de surveillance des cellules, des tissus et des organes
SSET	Système de surveillance des erreurs transfusionnelles
SSIT	Système de surveillance des incidents transfusionnels
STOX	Sang, tissus, organes et xéno greffes
TAMM	Titulaire d'une autorisation de mise sur le marché
TAPA	Tableau des activités postautorisation
TEP	Tomographie par émission de positons
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australie)
UE	Union européenne
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
vMCJ	Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Table des matières

Sommaire	ii
Réponse et plan d'action de la direction	xviii
1.0 Introduction.....	1
1.1 Organisation du rapport	2
2.0 Profil du Programme de produits biologiques	2
2.1 Rôles et responsabilités des partenaires	3
2.2 Activités et logique du programme.....	8
2.3 Ressources.....	12
2.4 Contexte du programme.....	12
3.0 Méthode d'évaluation	13
3.1 Structure de l'évaluation et méthodes utilisées.....	13
3.2 Production de rapports	16
3.3 Limites de la méthodologie et stratégies d'atténuation.....	17
4.0 Résultats – pertinence	18
4.1 Besoin continu	18
4.2 Concordance avec les priorités fédérales.....	25
4.3 Concordance avec les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral.....	27
5.0 Résultats : gouvernance et mise en œuvre	28
5.1 Gouvernance du programme.....	28
5.2 Collaboration avec les partenaires externes.....	30
5.3 Mesure du rendement.....	31
5.4 Mise en œuvre du programme	32
6.0 Constatations – résultats obtenus	88
6.1 Connaissance et compréhension des intervenants	88
6.2 Connaissance et compréhension de l'industrie.....	90
6.3 Sûreté et efficacité.....	92
6.4 Conformité de l'industrie.....	94
6.5 Adoption de comportements sûrs.....	97
6.6 Utilisation de données scientifiques et d'analyses risques-avantages.....	97
6.7 Réponse réglementaire opportune à l'égard des risques.....	100
6.8 Harmonisation internationale.....	104
6.9 Résultats à long terme.....	106
6.10 Conséquences imprévues.....	107
7.0 Constatations – efficacité et économie	108
8.0 Constatations et recommandations	113
Annexe A – Matrice d'évaluation.....	128
Annexe B – Bibliographie	139
Annexe C – Tableaux de données supplémentaires.....	154

Sommaire

Le Programme des produits biologiques (PPB) est géré par la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Le PPB a pour but de réglementer les médicaments et produits issus de sources vivantes, ainsi que les produits radiopharmaceutiques. Les produits issus de sources vivantes comprennent le sang, les composants du sang et les produits sanguins, les vaccins, les hormones, les enzymes, les cytokines, les anticorps monoclonaux, les produits associés à la thérapie génétique, les cellules, les tissus et les organes, les xénogreffes et le sperme destiné à la reproduction assistée.

Les principaux partenaires du PPB sont la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), la Direction des produits thérapeutiques (DPT), la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC), l'Inspectorat de la DGPSA (l'Inspectorat), le Bureau des régions et des programmes (BRP), la Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales (DPPAI) et la Direction de la gestion des ressources et des opérations (DGRO). Les activités du programme comprennent la création et le maintien d'un cadre de réglementation, la collaboration et la communication avec les partenaires et les intervenants, la réalisation d'évaluations risques-avantages, le contrôle et la surveillance après la mise en marché ainsi que la vérification de la conformité et de l'application.

L'évaluation du PPB fait partie du plan quinquennal d'évaluation de Santé Canada. Conformément à la Politique sur l'évaluation du Conseil du Trésor (SCT, 2009), elle vise à examiner la pertinence et le rendement (efficacité, efficacité et économie) des activités de Santé Canada relatives au programme. L'évaluation couvre la période de 1999 à la fin de 2012, mais une plus grande importance a été accordée aux cinq dernières années. En outre, le rapport tient compte des activités de programme jusqu'à la fin de décembre 2013. Les résultats de l'évaluation permettront de guider la mise en œuvre d'activités de programme actuelles et futures.

Une société d'experts-conseils indépendante en matière d'évaluation a réalisé l'évaluation pour le compte de Santé Canada. L'évaluation repose sur de nombreuses sources de données, entre autres de la littérature scientifique, des documents, des données administratives, des études de cas, des enquêtes auprès de fabricants ou d'autres parties intéressées, des entrevues auprès d'intervenants internes et externes clés, de même que les constatations d'un groupe de discussion composé de représentants des établissements de cellules, tissus et organes (CTO). Le présent rapport contient les constatations de l'évaluation, des conclusions et des recommandations.

Résultats

Pertinence

Il est nécessaire que Santé Canada continue d'assurer une surveillance pour contribuer à protéger la santé et la sécurité de la population canadienne. L'utilisation de produits biologiques est à la hausse; la population canadienne est donc plus exposée aux risques ainsi qu'aux avantages de ces produits. Le rôle de Santé Canada va dans le même sens que les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral et de Santé Canada.

L'évaluation a permis de confirmer un besoin continu relativement à la surveillance de l'État en matière de produits biologiques afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Les produits biologiques contribuent grandement à la santé des Canadiens et représentent un volet important du système de santé canadien. Par ailleurs, alors que les produits biologiques sont fréquemment utilisés dans le traitement de maladies rares, leur utilisation dans le traitement de problèmes chroniques plus courants (comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les troubles digestifs et l'asthme) est à la hausse. À l'heure actuelle, quatre des cinq médicaments qui se vendent le plus au Canada, et cinq des dix principaux, sont des produits biologiques. Puisque l'utilisation de ces produits s'accroît en raison de facteurs démographiques et de la commercialisation par l'industrie, de plus en plus de Canadiens seront exposés aux risques, de même qu'aux effets bénéfiques, de ces produits. En outre, l'importance grandissante des thérapies et des produits innovateurs, des produits mixtes ainsi que de la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement crée des incertitudes qui confirment la nécessité, pour l'État, d'intervenir afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Par ailleurs, ce rôle de protection est en accord avec les rôles et responsabilités du gouvernement canadien et de Santé Canada, décrits dans les lois et règlements fédéraux, et est en ligne directe avec un des résultats stratégiques de Santé Canada, c'est-à-dire celui qui consiste à informer les Canadiens et à les protéger en ce qui concerne les risques pour la santé associés aux aliments, aux produits, aux substances et aux environnements.

Le PPB est conforme aux priorités fédérales qui visent à améliorer la sécurité des produits de santé par la modernisation de la réglementation.

Les activités du PPB sont en harmonie avec les priorités fédérales relatives au renforcement de la sécurité des consommateurs. Dans la dernière décennie, le gouvernement fédéral a affecté des ressources considérables afin d'élargir la portée d'initiatives visant à améliorer la sécurité des produits de santé, y compris les produits biologiques, en modernisant le cadre de réglementation pour ces produits. Les principes clés de la modernisation de la réglementation sont notamment l'adoption d'une approche axée sur le cycle de vie, grâce à laquelle les risques et les bienfaits des produits thérapeutiques sont évalués tout au long de leur cycle de vie, la mise en place de mesures réglementaires proportionnelles aux risques et l'amélioration de l'ouverture et de la transparence du système de réglementation.

Rendement : mise en œuvre du programme

Durant la période d'évaluation, la mise en œuvre des activités prévues de Santé Canada a progressé; certaines mesures ont donc été prises relativement à plusieurs questions et défis apparus en cours de route. Néanmoins, un nombre de défis et de questions demeure.

Élaboration de la législation et de la réglementation

Santé Canada a élaboré des cadres de réglementation exhaustifs pour s'attaquer aux risques associés aux cellules, tissus et organes ainsi qu'au sang et composants du sang; des travaux sont en cours pour établir des règlements sur les médicaments orphelins et pour moderniser la réglementation actuelle sur les vaccins.

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a élaboré un cadre de réglementation complet visant à réduire les risques associés aux cellules, tissus et organes (CTO), de même qu'au sang et composants du sang. Des normes canadiennes en matière de CTO ont été adoptées en 2003, et la phase I du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO) est entrée en vigueur en décembre 2007. Le règlement comprend notamment des dispositions relatives à l'enregistrement des établissements de CTO, à la quarantaine, aux erreurs, accidents et effets indésirables, aux déclarations à Santé Canada ainsi qu'aux systèmes d'assurance de la qualité. Santé Canada travaille présentement à l'élaboration de la phase II du cadre de réglementation en matière de CTO, qui comprendra des dispositions complètes en ce qui concerne la surveillance de la conformité et de la mise en application, de même que des stratégies de surveillance et de déclaration en matière d'effets indésirables. La phase II couvrira également les valvules cardiaques et la dure-mère; ces produits relèveront donc du Règlement sur les CTO plutôt que de celui relatif aux matériels médicaux.

Santé Canada travaille actuellement à la finalisation d'un nouveau cadre de réglementation relatif au sang et aux composants du sang, en réponse aux recommandations de 1997 de la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada (Commission Krever). Par le biais du Règlement sur les CTO, Santé Canada a adopté une approche progressive dans l'élaboration du cadre de réglementation en matière de sang, qui comprend la mise en œuvre d'un nouveau processus d'obtention d'une licence pour les établissements de sang, la mise à jour du règlement en matière de plasmaphérèse et l'adoption de normes en matière de sang. Le Règlement sur le sang a été publié dans la Gazette du Canada, Partie II en octobre 2013 et devrait entrer en vigueur en octobre 2014.

Santé Canada travaille présentement à l'élaboration d'un cadre de réglementation qui porte sur le développement, l'évaluation et l'approbation de médicaments orphelins, qui sont des médicaments (souvent des produits biologiques) conçus précisément pour le traitement de maladies rares. De plus, des mises à jour du cadre de réglementation des vaccins pour usage humain et du sperme de donneur sont prévues dans les phases à venir du processus de modernisation de la réglementation. En ce qui a trait au sperme de donneur, la DPBTG étudie des options qui lui permettront de suivre le rythme des nouvelles techniques de prélèvement, de congélation et d'entreposage qui ont été élaborées au cours des dernières années. Même si un certain nombre de difficultés se sont posées avec l'adoption de règlements découlant de la *Loi sur la procréation assistée* (LPA), notamment une contestation constitutionnelle de la part du Québec, des débats de politique et une analyse des options sont présentement en cours.

D'autres nouvelles thérapies biologiques telles que la thérapie cellulaire et la thérapie génétique sont présentement considérées comme des médicaments en vertu de la réglementation actuelle. Cette approche est similaire à celle en vigueur aux États-Unis (É.-U.), mais diffère de celle adoptée par l'Union européenne (UE), où un cadre de réglementation spécifique aux médicaments de thérapies innovantes est en place depuis 2007. Les É.-U. et l'UE, contrairement à Santé Canada, ont créé des comités consultatifs multidisciplinaires afin d'évaluer et d'analyser les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité des thérapies innovantes, ainsi qu'à la façon adéquate de les utiliser; toutefois, il est important de noter que l'approche de comité est utilisée pour tous les produits, et non seulement pour les thérapies innovantes.

À l'heure actuelle, Santé Canada traite les présentations de produits biologiques ultérieurs (PBU) comme des présentations de drogue nouvelle (PDN) en vertu du cadre de réglementation en vigueur. L'industrie des produits biologiques considère qu'il serait nécessaire de clarifier les directives en matière de nouvelles thérapies biologiques et d'inclure les PBU dans les initiatives de modernisation de la réglementation de Santé Canada. Des représentants de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques ont quant à eux conclu que l'évolution de la situation permettra de déterminer si des modifications réglementaires sont nécessaires.

Essais cliniques

Santé Canada a pris plusieurs mesures pour renforcer le cadre de réglementation des essais cliniques, mais n'oblige pas pour l'instant les promoteurs à divulguer les résultats des essais cliniques.

Santé Canada a renforcé le cadre de réglementation en matière d'essais cliniques en mettant en œuvre des approches fondées sur le risque afin de surveiller la déclaration des effets indésirables lors d'essais cliniques, en mettant en place un programme d'inspection des centres d'essais cliniques et en demandant l'élaboration de nouvelles normes relatives aux volontaires pour les comités d'éthique de la recherche. En réponse aux préoccupations quant au fait que l'exigence de présenter une demande d'essai clinique (DEC) représente une charge de travail excessive pour les chercheurs utilisant des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positons (PREP), Santé Canada a adopté un règlement définissant quels types de recherches cliniques fondamentales pour lesquelles des PREP sont utilisés sont exclues de la réglementation relative aux essais cliniques, et lesquels doivent faire l'objet d'une demande d'essai clinique.

En outre, en mai 2013, Santé Canada a rendu accessible une nouvelle base de données publique sur les essais cliniques de médicaments ayant été autorisés. Même si elle est obligatoire pour les promoteurs, la base de données contient tout de même moins de renseignements que les registres des États-Unis et de l'Union européenne, respectivement obligatoires depuis 1997 et 2004. Une des différences principales entre les systèmes réside dans le fait que, à l'opposé des É.-U. (et bientôt de l'UE), Santé Canada n'oblige pas les promoteurs à publier les résultats des essais cliniques. Pourtant, l'augmentation de la quantité d'information relative aux essais cliniques que Santé Canada rend publique, y compris les résultats de ces essais, serait cohérente avec son engagement en ce qui concerne l'amélioration de sa transparence par le biais de la modernisation de la réglementation, et harmoniserait son approche avec celle de ses homologues internationaux.

Recommandation n° 1 :

Afin de suivre la tendance internationale et de respecter son engagement relatif à l'augmentation de la transparence conformément à la modernisation de la réglementation, Santé Canada devrait accroître la quantité de renseignements liés aux essais cliniques qu'il rend accessible, y compris les résultats de ces essais.

Évaluation des présentations et autorisation de mise en marché

La DPBTG a atteint ses cibles de rendement pour le premier examen des présentations de produits biologiques depuis 2006. On ignore la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit; on ne sait pas non plus si le PPB recueille ce genre de renseignements de façon systématique.

En avril 2011, Santé Canada a franchi un pas important avec l'entrée en vigueur du Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux. Le Règlement a permis d'ajuster les frais d'utilisation relatifs à divers services de réglementation, dont l'évaluation des présentations et l'obtention d'une licence d'établissement, avec comme objectif de ramener le taux de partage des coûts à 50 %, c'est-à-dire au même taux qu'en 1995, année où les frais d'utilisation sont entrés en vigueur. L'augmentation de revenus résultant de cet ajustement devrait constituer un moyen de financement stable qui améliorera la capacité de Santé Canada à fournir des services de réglementation.

Ceci étant dit, il faut noter que la DPBTG atteint ses objectifs de rendement en ce qui concerne les premiers examens depuis 2006 bien avant l'adoption de la mise à jour des frais d'utilisation. De plus, même si l'efficacité de l'examen des présentations n'a pas été constante durant la période d'évaluation, en 2011 et en 2012, 100 % des cycles d'examen de PDN et de SPDN pour des produits biologiques ont été complétés à l'intérieur du délai prévu par les normes de service.

Des représentants du PPB ont fait part de leurs préoccupations par rapport au fait que la hausse des frais d'utilisation n'avait pas tenu compte du coût plus élevé des présentations de produits biologiques par rapport aux présentations de produits pharmaceutiques. Ces coûts plus élevés s'expliquent par la plus grande complexité des présentations de produits biologiques et par les coûts supplémentaires associés aux ESL et au PMCL. En général, des ESL sont réalisées pour de nouveaux types de produits et pour des changements aux processus et aux installations de fabrication de produits biologiques dans le cadre du processus d'examen; elles ont pour but de valider l'information contenue dans la présentation et de s'assurer qu'il n'y pas de facteurs auparavant imprévus qui pourraient entraîner la production d'un produit de mauvaise qualité ou accroître la probabilité que survienne dans l'avenir une erreur ou un accident qui pourrait mener à la contamination d'un produit. Entre 2000 et 2005, huit avis d'insuffisance ont été délivrés en fonction du résultat des ESL.

Le PMCL est un programme fondé sur les risques qui couvre à la fois les étapes avant et après la commercialisation. Étant donné que les produits biologiques supposent l'utilisation d'organismes vivants qui sont essentiellement plus variables, plus difficiles à produire et à caractériser de façon uniforme et plus sensibles aux changements dans les produits de départ et les procédés de fabrication que les médicaments mis au point par synthèse chimique, l'objectif du PMCL est d'assurer une surveillance additionnelle de ces produits en vue de garantir leur innocuité et leur efficacité. Les produits assujettis au PMCL sont assignés à l'un des quatre groupes d'évaluation; chacun de ces groupes correspond à un niveau différent de surveillance réglementaire selon les niveaux de risque des produits.

L'évaluation n'a pu déterminer la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit; on ne sait pas non plus si le PPB recueille ce genre de renseignements de façon systématique.

Recommandation n° 2 :

Santé Canada devrait garder des données sur la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité et à la sécurité des produits. Cette information pourrait contribuer à démontrer l'importance et la nécessité de ces composantes uniques du PPB.

Comme les ESL et le PMCL, la recherche en réglementation est un autre élément unique du PPB qui n'est pas présent dans le Programme des produits pharmaceutiques. Les recherches menées sont une combinaison de 1) recherches prospectives pour anticiper les nouveaux enjeux touchant la réglementation des produits biologiques et 2) d'un processus d'élaboration de méthodes et de résolution de problèmes. Dans le premier cas, la recherche sert souvent à étoffer le processus d'élaboration de politiques dans de nouveaux secteurs de la réglementation tandis que, dans le deuxième cas, elle sert à soutenir l'examen préalable à la commercialisation ainsi que les fonctions postérieures à la commercialisation du PPB par exemple en établissant de nouvelles méthodes pour faciliter l'évaluation de produits biologiques ou en effectuant des analyses de laboratoire qui contribuent aux activités de l'Inspectorat. Des travaux sont en cours pour produire un cadre de gouvernance qui permettra à la fonction de recherche de devenir une ressource facilement accessible pour toutes les Directions partenaires du PPB tout en continuant d'exécuter le type de recherche prospective qui permet d'alimenter le processus d'élaboration de politiques. Au cours des dernières années, la fonction de recherche aurait connu de grandes difficultés du point de vue des ressources.

Surveillance après la commercialisation

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour améliorer la surveillance post-commercialisation des produits biologiques, mais certaines difficultés subsistent avec la déclaration de réactions indésirables à des produits biologiques et l'utilisation de données de rapports sur des réactions indésirables. Santé Canada n'a pas d'approche normalisée ni de mécanisme centralisé pour assurer un suivi systématique de ses activités de signaux et de sa réponse aux mesures de suivi recommandées qui découlent d'évaluations des signaux menées à bien.

Pendant la période d'évaluation, Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour améliorer la surveillance post-commercialisation, notamment la mise en œuvre d'un processus de déclaration électronique des réactions indésirables pour les professionnels de la santé et, plus récemment, pour l'industrie. Tout récemment, le 6 décembre 2013, le Projet de loi C-17, *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa), a été annoncé; il est présentement en deuxième lecture. Cette loi propose des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* qui devraient améliorer la capacité de Santé Canada de recueillir de l'information sur la sécurité après la commercialisation, dont une modification proposée pour obliger la déclaration des réactions indésirables de la part des établissements de santé. Le Règlement sur les CTO et le nouveau Règlement sur le sang proposé comprennent déjà des dispositions relatives à la déclaration obligatoire par les établissements de santé de certains types de réactions indésirables.

Malgré les progrès réalisés dans ces secteurs, il reste encore des problèmes à régler avec la déclaration des réactions indésirables à des produits biologiques et l'utilisation des données des rapports sur les réactions indésirables de la part de Santé Canada. Certains de ces problèmes s'expliquent par le fait que, en plus de Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ainsi que les provinces et les territoires doivent aussi assumer des responsabilités relativement à la surveillance post-commercialisation du sang, des CTO et des vaccins. Cela entraîne un risque de confusion chez les intervenants par rapport aux obligations de déclaration des réactions indésirables ainsi qu'un risque de sous-déclaration au Programme Canada Vigilance, le système de déclaration des réactions indésirables de Santé Canada. Même si Santé Canada et l'ASPC collaborent régulièrement pour rapprocher des données provenant de rapports sur des réactions indésirables à de tels produits dans leurs bases de données respectives, des dispositions relatives à la confidentialité empêchent Santé Canada d'accéder directement aux bases de données de l'ASPC et à celles des provinces et des territoires. Par conséquent, Santé Canada n'a pas accès à des données exhaustives de rapports de réactions indésirables à de tels produits, ce qui limite l'utilité de ces données du point de vue de la surveillance post-commercialisation. Il faut noter que le document de 2010 *Leçons à retenir : Réponse de l'Agence de la santé publique du Canada et de Santé Canada à la pandémie de grippe H1N1 de 2009* avait recommandé que les parties en cause (ASPC, Santé Canada ainsi que les provinces et les territoires) finalisent les ententes d'échange d'information sur la surveillance des vaccins entre les administrations et mettent en œuvre un système de surveillance intégrée pour l'immunisation, y compris la surveillance des événements indésirables.

Même si Santé Canada a commencé à élaborer et à mettre en œuvre des stratégies, comme une surveillance ciblée et l'exploration de données, pour suivre systématiquement les rapports de réactions indésirables dans le Programme Canada Vigilance en vue de repérer d'éventuels signaux de sécurité, celui-ci risque d'être plus ou moins utile pour la surveillance post-commercialisation des produits biologiques à court terme. Cela s'explique par le fait que bon nombre de produits biologiques sont utilisés dans de petites populations et sont donc peu susceptibles de donner un nombre suffisant de rapports de réactions indésirables dans la base de données de Canada Vigilance pour pouvoir soutenir l'exploration de données. Bien que Santé Canada effectue une surveillance ciblée à l'aide des données de Canada Vigilance concernant des réactions indésirables ciblées à des médicaments ciblés précis, il compte davantage sur d'autres sources de données sur la sécurité post-commercialisation, notamment des données internationales, de l'information fournie par des titulaires d'autorisations de mise en

marché (p. ex. rapports périodiques de pharmacovigilance ou RPPV) et des rapports d'études de cas individuels. Ceci étant dit, si l'utilisation de produits biologiques pour traiter des problèmes plus communs devient plus populaire, l'exploration de données pourrait occuper une place plus importante dans l'avenir pour ce qui est de repérer d'éventuels signaux de sécurité.

À l'heure actuelle, Santé Canada n'utilise pas une approche normalisée et centralisée en ce qui concerne la détection systématique des signaux et la réponse aux actions recommandées une fois l'évaluation des signaux terminée. En ce moment, l'information est très dispersée au sein de la DGPSA et n'est pas gérée de manière uniforme. Un outil de suivi des recommandations relatives à la sécurité des produits pharmaceutiques a été adopté récemment; selon des représentants du PPB, on envisage de mettre bientôt en place un système de surveillance des résultats des signaux de produits biologiques. Étant donné les conséquences possibles sur la santé et la sécurité des Canadiens, une approche globale, normalisée et centralisée semble nécessaire pour ce qui touche à la gestion, par Santé Canada, de l'information relative à la surveillance après la mise en marché.

Recommandation n° 3 :

Santé Canada devrait améliorer ses systèmes d'information en ce qui concerne la surveillance et le contrôle des produits sur le marché. Plus précisément, Santé Canada devrait créer et mettre en œuvre une approche globale et centralisée pour la gestion de l'information relative aux activités de surveillance après la mise en marché. Cette approche devrait comprendre un mécanisme centralisé pour suivre les activités de détection des signaux relatifs aux produits biologiques, y compris la réponse de Santé Canada aux actions recommandées à la suite de l'évaluation complète des signaux de produits biologiques.

Même si, conformément au Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation (PASPAC), Santé Canada a annoncé l'instauration de ces mesures, certains éléments du renforcement de l'approche en matière de surveillance après la mise en marché, déjà en vigueur ailleurs dans le monde, n'ont pas été mis en place. Par exemple, Santé Canada n'a pas le pouvoir d'obliger les fabricants à fournir des plans de gestion du risque (PGR) et des RPPV. Toutefois, le Projet de loi C-17 annoncé récemment propose une modification à la *Loi sur les aliments et drogues* qui permettrait à Santé Canada d'obliger les individus à fournir l'information qu'ils ont en leur possession aux fins de l'évaluation des risques graves pour la santé et d'obliger les fabricants à compiler l'information, à réaliser de nouveaux tests ou de nouvelles études ou à faire le suivi de l'expérience dans le but d'obtenir des renseignements supplémentaires. Le Projet de loi C-17 propose aussi de permettre à Santé Canada d'imposer des modalités pour les autorisations de mise en marché et de modifier ces mêmes modalités au besoin.

Même si, dans ce dernier cas, le pouvoir est relativement large, on ignore si Santé Canada a des plans précis pour obliger la production de PGR dans l'avenir. Il est également à noter que le contrôle du respect des conditions imposées aux fabricants par les avis de conformité avec conditions (AC-C) constitue une autre zone grise de l'approche de Santé Canada.

Recommandation n° 4 :

Santé Canada devrait évaluer s'il est toujours pertinent de continuer à obliger les fabricants à fournir des plans de gestion des risques conformément à l'engagement qu'il a pris dans le PASPAC.

Conformité et mise en application

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour renforcer la conformité et l'application de la loi. Il est encore difficile de produire des rapports sur les BPF par gamme de produits.

Dans les domaines de la conformité et de la mise en application, Santé Canada a amélioré les inspections relatives aux essais cliniques en définissant des caractéristiques de risque associées au choix d'un emplacement, a renforcé le contrôle en ce qui concerne les produits importés par le biais du programme national de l'intégrité des frontières, a mis en place un programme d'inspection en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) et a adopté une approche fondée sur le risque relativement aux inspections en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les établissements de produits pharmaceutiques.

Conformément aux recommandations du Conseil de coopération en matière de réglementation (CCR), Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) ont récemment mis en œuvre une initiative qui vise à permettre d'avoir de plus en plus recours aux rapports d'inspection de BPF préparés par son homologue. En ce moment, cette initiative s'applique seulement aux installations situées au Canada et aux É.-U., mais elle pourrait aussi s'étendre à d'autres pays dans le futur. Par ailleurs, même si la normalisation et le partage des rapports d'inspection de BPF constituent une des priorités du Conseil de coopération en matière de réglementation, il faut savoir que Santé Canada et la FDA utilisent des méthodes de production de rapports différentes. En effet, les rapports de la FDA sont classés par catégories de produits alors que ceux de Santé Canada sont regroupés avec les autres rapports de BPF pour les produits pharmaceutiques, les produits biologiques et les médicaments vétérinaires. Afin d'atteindre son objectif, le Conseil devra peut-être demander l'élaboration d'une approche commune en ce qui a trait aux rapports de conformité.

Le Projet de loi C-17, qui a été annoncé le 6 décembre 2013, a proposé des modifications qui accorderaient à Santé Canada le pouvoir de retirer des produits thérapeutiques du marché s'ils présentent un risque imminent ou grave pour la santé. Les modifications prévoient aussi une hausse des amendes et des sanctions jusqu'à un maximum de 5 000 000 \$ et/ou deux ans en prison. Ces modifications, si elles sont mises en œuvre, répondraient aux préoccupations exprimées par certains informateurs clés par rapport à ce qu'ils perçoivent comme étant des options d'application de la loi relativement limitées mises à la disposition de Santé Canada.

Communications et engagement des parties intéressées

Santé Canada a entrepris un certain nombre d'initiatives pour améliorer les communications et l'engagement des parties intéressées.

Santé Canada a entrepris un certain nombre d'initiatives afin d'améliorer la communication avec les parties intéressées ainsi que l'engagement de ces dernières. Par exemple, depuis 2005, Santé Canada fournit au public de l'information relative aux décisions prises à la suite d'examen par le biais du Sommaire des motifs de décisions (SMD). En 2012, Santé Canada a rendu accessible le Tableau des activités postautorisation (TAPA), qui fournit des renseignements à jour sur des produits approuvés. Cette initiative a été mise en œuvre entre autres en réponse aux préoccupations exprimées par le Bureau du vérificateur général (BVG) quant au fait que Santé Canada ne divulguait pas d'information liée aux avis de conformité avec conditions, aux rejets et au retrait du marché de nouveaux médicaments. Le tableau comprend un résumé des activités ayant une incidence sur l'utilisation sécuritaire et efficace d'un produit, notamment de l'information concernant des demandes relatives à une nouvelle utilisation du produit (que la décision de Santé Canada ait été positive ou non), des demandes présentées dans le but de se conformer à des conditions (pour les produits faisant l'objet d'un avis de conformité avec condition) ainsi que des décisions réglementaires comme l'annulation d'un numéro d'identification du médicament (DIN). Il est toutefois à noter que les renseignements relatifs aux demandes refusées ne sont pas publiés dans le Sommaire des motifs de décisions et donc que, contrairement à la FDA et à l'Agence européenne des médicaments (EMA), Santé Canada ne fournit pas d'information au public quant aux raisons du refus d'une demande. Toutefois, à compter de 2014-2015, Santé Canada commencera à publier des résumés d'examen de l'innocuité des médicaments après la mise sur le marché.

Dans le but d'améliorer la qualité de l'étiquetage des médicaments et l'accès à des renseignements faciles à comprendre, Santé Canada a apporté des changements en ce qui concerne la qualité des monographies de produits et a adopté des modifications à la réglementation en vertu de l'Initiative sur l'étiquetage en langage clair. Actuellement, Santé Canada a un pouvoir limité en ce qui concerne l'exigence pour les fabricants de modifier l'étiquette d'un produit une fois que celui-ci a fait l'objet d'un avis de conformité (AC). Cette lacune est corrigée par le Projet de loi C-17, qui accorderait à Santé Canada le pouvoir d'exiger des fabricants qu'ils modifient une étiquette de produit ou qu'ils remplacent son emballage pour éviter des préjudices pour la santé.

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a communiqué de l'information relative aux risques et à l'innocuité par l'intermédiaire de la page « Avis, mises en garde et retraits » sur le site MedEffet ainsi que par divers autres moyens de diffusion. Au début 2013, Santé Canada a rendu accessible la Base de données sur les rappels et les avis de sécurité, qui comprend une fonction de recherche avancée de même qu'une nouvelle présentation de la communication des risques. Santé Canada a indiqué qu'il était en train de réévaluer ses objectifs de rendement relativement à l'élaboration du contenu des communications des risques ainsi que de la diffusion de ces communications, et qu'il tentait de déterminer quels secteurs pourraient faire l'objet d'améliorations ciblées relativement à la communication des risques. Santé Canada a aussi récemment commencé l'évaluation de ses communications des risques en matière de produits de santé, dont les produits biologiques, poursuivant ainsi son objectif de longue date quant à l'évaluation de l'efficacité de ses communications des risques associés à divers produits.

Santé Canada offre une variété d'occasions d'engagement pour les parties intéressées, par exemple, la possibilité de participer à des consultations publiques en lien avec des propositions relatives aux orientations, aux politiques et à des modifications de la réglementation, ainsi qu'à des comités consultatifs afin de participer à l'élaboration de règlements et de politiques. De plus, Santé Canada consulte l'industrie par le biais de réunions préalables aux présentations et du Programme de réunions bilatérales (PRB). Même si ces réunions ne sont pas accessibles aux professionnels de la santé et aux consommateurs, ou patients, Santé Canada a précisé qu'il organisait aussi des rencontres avec les associations industrielles, les associations d'hôpitaux et les associations médicales représentant les professionnels de la santé. Certains informateurs clés (à l'externe) sont toutefois préoccupés par le fait que l'engagement et le processus de consultation semblent favoriser l'industrie plutôt que les autres parties intéressées.

Rendement – atteinte des résultats

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a mené de nombreuses activités qui devraient contribuer à l'atteinte des résultats du PPB. Cependant, pour diverses raisons, les données permettant de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne l'atteinte des résultats sont relativement limitées.

Résultats immédiats

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension des consommateurs et des professionnels de la santé à l'égard de l'information sur l'innocuité des médicaments.

Dans l'immédiat ou à court terme, les activités de Santé Canada devraient améliorer la connaissance et la compréhension des parties intéressées sans lien avec l'industrie quant aux risques et bienfaits associés aux produits biologiques. Des enquêtes menées entre 2003 et 2007 ont permis de déterminer qu'il serait possible de mieux communiquer aux consommateurs et aux professionnels de la santé l'information liée à la sécurité des médicaments publiée par Santé Canada. Néanmoins, les renseignements spécifiques aux produits biologiques n'étaient pas accessibles. Santé Canada procède actuellement à l'évaluation de l'efficacité de sa communication des risques.

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension de l'industrie à l'égard des activités préalables à la commercialisation.

Dans l'immédiat, les activités de Santé Canada devraient améliorer la connaissance et la compréhension de l'industrie en ce qui concerne les activités réglementaires de Santé Canada en matière de produits biologiques. Bien que limitées, les données disponibles permettent de faire ressortir certains domaines pour lesquels des clarifications pourraient être apportées. Ces domaines comprennent notamment la classification des cellules souches, des thérapies génétiques et d'autres nouveaux produits de santé, la dénomination des produits biologiques ultérieurs, la classification des CTO et de certains produits mixtes ainsi que l'utilisation par Santé Canada de directives et d'examen étrangers lors du processus d'examen.

Des processus préalables et postérieurs à la commercialisation sont en place pour aider à garantir que les produits biologiques sont sûrs et efficaces.

À court terme, les activités de Santé Canada devraient permettre d'améliorer l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques. En effet, certains processus ayant lieu avant et après la mise en marché ont été mis en place afin d'aider à garantir la sécurité et l'innocuité des produits biologiques, mais concrètement, rien ne permet de démontrer qu'il y ait eu des améliorations dans ce domaine.

Les données disponibles donnent à penser que les cas de non-conformité grave de l'industrie sont relativement rares. Il est possible d'améliorer les rapports de conformité en mettant davantage l'accent sur les résultats et en ventilant les rapports de conformité par gamme de produits.

Finalement, à court terme, les activités de Santé Canada devraient mener à une amélioration du respect des exigences réglementaires de la part de l'industrie. Les données disponibles portent à croire que les non-conformités graves sont plutôt rares. Néanmoins, durant la période d'évaluation, Santé Canada n'a pas produit de rapports réguliers en ce qui concerne la nature, le sérieux, la fréquence et l'importance des non-conformités liées aux produits biologiques, et s'est plutôt concentré sur la quantification des activités et des résultats. En outre, une bonne partie des données de Santé Canada en matière de conformité, notamment les données relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) sont classées parmi de nombreuses catégories de produits, lesquelles regroupent les médicaments pour usage humain et les produits biologiques.

Cela dit, l'Inspectorat a récemment créé un rapport sommaire des inspections qui sera publié sur le site Internet de Santé Canada. Le rapport de 2012-2013 comprend une description des activités et des résultats de l'Inspectorat, présente le taux de conformité général de l'industrie et fournit une liste des observations les plus fréquentes pour les établissements non conformes. En revanche, le rapport ne contient aucune information quant aux mesures prises par l'Inspectorat en cas de non-conformité, pas plus qu'il ne regroupe l'information relative aux BPF, aux BPC et aux BPV par catégories de produits. Toutefois, les renseignements relatifs aux activités d'inspection et de conformité pour le sperme, le sang et les CTO sont déclarés par catégorie de produits.

Un certain nombre de problèmes se posent lorsque l'on veut ventiler les rapports de conformité, notamment des difficultés techniques à extraire les données nécessaires. De plus, alors que la fonction préalable à la commercialisation du PPB s'articule autour du produit, ce n'est pas nécessairement le cas pour la fonction de conformité, qui est plutôt axée sur les processus. Par conséquent, une inspection des BPF d'une installation de fabrication qui produit à la fois des produits pharmaceutiques et des produits biologiques se concentre sur l'ensemble du processus de fabrication et non sur les produits qui sont fabriqués à cet endroit; le résultat de l'inspection s'applique à l'installation dans son ensemble. Ceci étant dit, on ne retrouve pas de contraintes semblables pour les inspections de BPC. Les essais cliniques concernent un seul produit, soit un produit pharmaceutique ou un produit biologique; par conséquent, il serait plus facile de consigner les données d'inspection des essais cliniques par type de produit. Dans le contexte de l'actuelle Architecture des activités de programmes de Santé Canada, dans laquelle le Programme des produits pharmaceutiques et le Programme des produits biologiques constituent des secteurs de

programme distincts, on se doit de rapporter des données d'inspection et de conformité propres aux programmes.

Recommandation n° 5 :

Santé Canada devrait consolider son approche actuelle en ce qui concerne la production de rapports de conformité en mettant davantage l'accent sur les résultats associés à la conformité et à l'application de la loi et en améliorant sa capacité de produire des rapports sur les données d'inspection et de conformité des BPF, des BPV et des BPC propres aux produits biologiques.

Résultats à moyen terme

On ignore la mesure dans laquelle les activités de Santé Canada ont mené à l'adoption par les intervenants de comportements sûrs. L'évaluation que fait continuellement Santé Canada de l'efficacité de ses communications sur les risques pourrait faire la lumière sur cette question.

À moyen terme, les activités de Santé Canada devraient mener à l'adoption par les parties intéressées, plus précisément les professionnels de la santé et les consommateurs, de comportements sécuritaires en ce qui concerne l'utilisation des produits biologiques. Néanmoins, nous ne savons pas dans quelle mesure les activités de Santé Canada peuvent avoir une incidence sur ces comportements. L'évaluation actuelle par Santé Canada de l'efficacité de sa communication des risques pourrait permettre d'avoir une idée du degré d'influence des activités du Ministère sur le comportement des parties intéressées.

Le recours à des preuves scientifiques et à une analyse risques-avantages (ou à une analyse fondée sur les risques) fait officiellement partie des processus de Santé Canada précédant et suivant la commercialisation.

Les activités de Santé Canada devraient également mener à une augmentation de l'utilisation des données scientifiques et des analyses risques-avantages lors de prises de décision liées aux produits biologiques. L'utilisation des données scientifiques et des analyses risques-avantages est intégrée de façon formelle au Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé, ainsi qu'à d'autres processus ayant lieu avant et après la mise en marché. Santé Canada a créé des comités consultatifs d'experts (CCE) ayant pour mission de superviser l'élaboration de politiques et de règlements et a adopté certaines des recommandations de ces comités. Par exemple, l'élaboration du Règlement sur les CTO et du Règlement sur le sang sont en lien avec des recommandations des comités consultatifs d'experts.

Le processus d'élaboration de politiques et de règlements étant souvent long, dans certains cas, la mise en œuvre de la réponse de Santé Canada a demandé plus de temps que ce qui était prévu. La rapidité globale du processus relatif aux signaux des produits biologiques (c'est-à-dire du moment de la détection du signal jusqu'à ce que des mesures concrètes soient posées par Santé Canada) n'a pu être établie.

À moyen terme, Santé Canada espère être en mesure de réagir efficacement en ce qui concerne les risques cernés associés aux produits biologiques. Bien que l'élaboration de politiques et de règlements constitue souvent un processus de longue haleine, l'évaluation a tout de même permis de conclure que, dans certains cas, la réaction de Santé Canada n'a pas été suffisamment rapide. Par exemple, l'élaboration du Règlement sur les CTO et sur le sang a nécessité plus de temps et de ressources que ce qui avait été prévu.

L'analyse de données de Santé Canada relatives aux signaux de sécurité a révélé que l'attribution de l'évaluation des signaux liés aux produits biologiques se fait suffisamment rapidement et qu'une grande majorité des évaluations des signaux relatifs aux produits biologiques sont complétées dans les limites des normes de service, qui sont de 130 jours. Puisque le nombre de cas était restreint, l'évaluation n'a toutefois pas permis de tirer de conclusions sur la rapidité globale du processus d'analyse des signaux relatifs aux produits biologiques (c'est-à-dire le temps total qui s'écoule entre le moment de la détection du signal jusqu'à ce que des actions concrètes soient posées par Santé Canada).

Santé Canada participe activement à un éventail de tribunes internationales. Santé Canada est perçu par les principaux informateurs internationaux comme un participant constructif aux activités bilatérales et multilatérales.

À moyen terme, Santé Canada s'attend à être en mesure de continuer d'harmoniser ses exigences réglementaires pour les produits biologiques avec celles de ses homologues étrangers. Parmi de nombreux autres engagements internationaux, Santé Canada est à la fois observateur officiel et participant de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à la consommation humaine (CIH), a des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) avec un certain nombre de pays, a des ententes formelles d'échange de renseignements avec la FDA, la Therapeutic Goods Administration (Australie) et la Communauté européenne, et participe avec la FDA au Conseil de coopération en matière de réglementation, dont l'objectif principal consiste à aligner les approches du Canada et des É.-U. en matière de réglementation.

La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, quant à elle, fait partie des organismes de réglementation responsables de l'examen des vaccins dans le cadre du programme de préqualification des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et elle est un des membres fondateurs du Réseau des organismes de réglementation du sang de l'OMS. En outre, la Direction a également contribué à l'élaboration des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les établissements de sang ainsi qu'à celle du document d'orientation sur les produits biosimilaires. Par ailleurs, la Direction est récemment devenue un des centres de collaboration, et laboratoire de référence, de l'OMS sur les produits biologiques, dont le mandat consiste à contrôler la conformité aux normes internationales des vaccins contre la grippe. D'importants informateurs internationaux perçoivent Santé Canada comme un participant constructif dans les engagements bilatéraux et multilatéraux.

Résultats à long terme

Les activités de Santé Canada semblent avoir contribué à une diminution des risques pour la santé et des réactions indésirables.

À long terme, les activités de Santé Canada vont vraisemblablement contribuer à réduire les risques pour la santé et les effets indésirables associés à l'utilisation des produits biologiques. D'après les données d'enquête disponibles, le taux de confiance des consommateurs en ce qui concerne le système de réglementation en place et l'innocuité des médicaments est élevé; les données spécifiques aux produits biologiques ne sont toutefois pas disponibles.

En définitive, Santé Canada espère offrir un système de réglementation des produits biologiques vendus au Canada qui soit durable, rentable, efficace et fondé sur la science. L'évaluation a permis de démontrer que Santé Canada utilise les données scientifiques et consulte les parties intéressées lors de l'élaboration de politiques et de règlements. Alors que les rajustements récents aux frais d'utilisation pour les produits biologiques permettront de renforcer la viabilité du système de réglementation des produits biologiques, des représentants du PPB ont souligné que les frais ne tiennent pas compte de la plus grande complexité des présentations de produits biologiques ni des coûts supplémentaires associés aux ESL et au PMCL. Par ailleurs, les coûts d'autres gammes de produits, comme les CTO et les produits du sang, ne peuvent être recouverts.

Rendement – efficience et rentabilité

Les renseignements sur le rendement et les finances du Programme n'étaient pas suffisants pour bien faire ressortir l'efficience et la rentabilité. La DGPSA a récemment mis en œuvre un certain nombre d'améliorations à son approche de communication de l'information financière, ce qui devrait faciliter les analyses à venir.

Durant la période d'évaluation, la Direction générale des produits de santé et des aliments a procédé à de nombreux changements quant à ses méthodes de production de rapports financiers. Il est donc difficile d'obtenir un portrait réel des dépenses et des budgets du PPB, de même que de comparer et d'analyser l'information dans le temps. La Direction a modifié ses méthodes afin de se conformer aux exigences du gouvernement fédéral, ce qui devrait améliorer l'exactitude des renseignements et faciliter les analyses futures.

Depuis 2008-2009, aucun rapport financier par activité n'a été produit. Or, la production de ce type de rapport est nécessaire à la détermination des coûts par activité, laquelle est à son tour importante pour l'analyse de l'efficience des activités de programme. En 2007, la Direction générale des produits de santé et des aliments a produit un rapport des coûts par activité afin d'appuyer sa proposition relative à l'ajustement des frais d'utilisation et a utilisé les résultats de l'analyse pour calculer le coût unitaire de diverses activités de réglementation, dont l'examen des présentations.

Les données disponibles indiquent que la rapidité de l'évaluation des présentations s'est améliorée pour les demandes relatives à des produits biologiques depuis la mise en œuvre du nouveau cadre de recouvrement des coûts. Toutefois, sans une analyse du coût unitaire de l'évaluation des présentations et d'autres activités découlant du recouvrement des coûts, il est difficile de déterminer si l'amélioration de l'efficacité correspond également à des économies. Par ailleurs, en plus de permettre une évaluation de l'étendue des économies réalisées depuis la mise en œuvre du nouveau cadre de recouvrement des coûts, l'analyse pourrait aussi permettre de déterminer quels aspects du cadre risquent de devoir être ajustés en ce qui concerne le PPB. Ainsi, cette analyse constituerait une mise à jour de celle produite en 2007. Par exemple, l'analyse de 2007 a permis de démontrer que les coûts liés à l'examen des présentations de produits biologiques étaient considérablement plus élevés que ceux pour les médicaments. L'ajustement du cadre de recouvrement des coûts et des frais d'utilisation en 2011 n'a cependant pas tenu compte de ces différences.

La Direction procède actuellement à un examen des coûts, des frais et du rendement du PPB, conformément à son engagement pris dans le cadre de la proposition de frais d'utilisation ainsi que du Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, en lien avec le Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux.

Réponse et plan d'action de la direction

Évaluation du Programme des produits biologiques de 1999-2000 à 2012-2013

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
1. Conformément aux tendances internationales et à son engagement visant accroître la transparence et l'ouverture dans le cadre de la modernisation de la réglementation, Santé Canada devrait publier davantage de renseignements sur les essais cliniques, y compris les résultats de ces essais.	En accord	<p>Le Ministère a pris de nombreuses initiatives en vue de respecter son engagement visant à accroître l'accessibilité des renseignements administratifs sur les essais cliniques afin que les patients prennent des décisions éclairées concernant leur santé.</p> <p>En 2007, Santé Canada a publié un avis aux promoteurs pour les inciter à inscrire volontairement des essais cliniques dans des registres publics reconnus par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cet avis a été mis à jour en 2012 pour laisser savoir que Santé Canada continue d'appuyer la transparence dans les essais cliniques par l'enregistrement des protocoles des essais. En novembre 2011, Santé Canada a également ajouté dans son attestation de non-objection (autorisation délivrée aux promoteurs d'essais cliniques) un rappel sur l'enregistrement de toutes les phases des essais cliniques dans les registres publics. En mai 2013, Santé Canada a publié la version révisée du document d'orientation <i>Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse de données selon le sexe</i> et l'a mise à la disposition des intervenants participant au développement de médicaments et à la recherche sur les médicaments.</p> <p>Depuis la fin de cette évaluation, soit en mai 2013, le Ministère a lancé une base de données regroupant les essais cliniques de médicaments autorisés. Cette base de données est une source centrale de renseignements de haut niveau (numéro de protocole, titre du protocole, nom du médicament, condition médicale, population à l'étude, date d'autorisation, nom du promoteur, numéro de contrôle de Santé Canada, dates de début et de fin de l'essai clinique, le cas échéant) sur les essais cliniques de phase I, II et III sur des patients. Entre le 1^{er} avril et le 22 octobre 2013, le Ministère a publié 328 essais cliniques. Cette base de données contribue à combler une lacune en matière d'information relevée dans une enquête sur les registres internationaux, qui a révélé que seulement 24 % des essais cliniques autorisés par Santé Canada étaient inscrits dans un registre public et que seulement environ 50 % des essais cliniques sur des patients étaient enregistrés. De plus, Santé Canada a publié une Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques.</p> <p>Santé Canada a également travaillé avec l'Office des normes générales du Canada (ONGC) pour créer une nouvelle norme volontaire pour les comités d'éthique de la recherche afin de les inciter à publier leurs procédures opérationnelles normalisées. Cette norme est accessible dans le site Web de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, à l'adresse http://www.tpsgc-pwgsc.gc.ca/ongc-cgsb/publications/nouvelles-news/nncvcb-ncsreo-fra.htm.</p>	1.1. La DPT élabore un plan présentant les améliorations pouvant être apportées à la base de données.	Juin 2014	DG - DPT DG - DPBTG

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
		Au sujet des résultats des essais cliniques, le Règlement sur les aliments et drogues n'oblige pas, à l'heure actuelle, les promoteurs à fournir les résultats de toutes les études cliniques réalisées tout au long du processus de développement d'une drogue, à moins qu'il n'y ait des problèmes qui doivent être signalés. De plus, les promoteurs qui demandent une autorisation de mise en marché peuvent être tenus de présenter des résultats plus poussés relativement à leurs essais cliniques si SC juge que l'information figurant sur la présentation de la drogue est insatisfaisante ou si les évaluateurs sont au fait d'autres études qui pourraient influencer leur prise de décision. Dans certaines circonstances, des données supplémentaires seront demandées pour confirmer l'innocuité, l'efficacité et la qualité de la drogue. Actuellement, il n'existe aucune norme internationale régissant la publication des résultats (c.-à-d. le contenu et la présentation). Nous suivrons de près l'évolution des discussions sur la divulgation des résultats liés aux études sur la scène internationale et orienterons nos travaux politiques et réglementaires futurs en conséquence.			
2. Santé Canada devrait tenir à jour des données sur la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations réalisées dans le cadre du PMCL relèvent des problèmes pouvant avoir des conséquences pour la qualité et l'innocuité du produit. Cette information pourrait aider à démontrer l'importance et la nécessité de ces composants uniques du PPB.	En accord	<p>Le PMCL et la fonction d'ESL relèvent exclusivement de la DPBTG. Pour les ESL : La DPBTG a élaboré un modèle, pour usage interne, qui permet d'effectuer un suivi des ESL ayant mené à une évaluation négative de la présentation ou à une décision importante en matière de gestion du risque. La DPBTG entend continuer à utiliser ce modèle et à le modifier après avoir évalué la fréquence à laquelle les problèmes relatifs à la qualité relevés au cours de l'examen d'une présentation sont corrigés pendant une ESL et, à l'inverse, la fréquence à laquelle le processus d'ESL permet de relever des problèmes relatifs à la qualité qui ne ressortent pas d'emblée du processus d'examen des documents imprimés. Le lien entre l'ESL et des résultats d'évaluation positifs ou négatifs ou le rejet des présentations sera également cerné. Un résumé des renseignements figurera dans le rapport annuel décrit ci-après.</p> <p>Pour le PMCL : La DPBTG examine fréquemment son PMCL pour s'assurer qu'il recense les risques avec efficacité et est aussi efficient que possible. La DPBTG s'engage à produire un rapport sommaire annuel qui regroupe les résultats relatifs à la mise en circulation des lots à compter de la collecte des données qui aura lieu pendant l'exercice 2014-2015. Le rapport comprendra les renseignements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les répercussions d'essais préalables à l'approbation sur l'issue de l'examen de la présentation; • le nombre et le type de lots mis en circulation, rejetés ou retirés; • le niveau estimé de protection offerte au public par le rejet ou le retrait d'un lot; • le nombre de lots qui changent de catégorie de risque; • la fréquence et le constat de l'utilisation du PMCL en tant qu'outil de gestion des risques précis pour prévenir ou atténuer les pénuries ou les ruptures de stock anticipées ou réelles de médicaments biologiques afin que les Canadiens puissent continuer d'avoir accès à ces produits. 	2.1. Le rapport sommaire annuel sur les ESL et le PMCL sera produit à l'aide des données de 2014-2015.	Juin 2015 et années suivantes	DG - DPBTG

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
		<p>Un sommaire des renseignements relatifs aux ESL sera inclus dans le rapport.</p> <p>Ce rapport témoignera de l'importance du programme pour la gestion des risques tout au long du cycle de vie des produits biologiques. La DPBTG est réputée dans le milieu pour son approche collaborative à l'examen des présentations et à la mise en circulation des lots, dans le cadre de laquelle nous tentons de détecter et de résoudre les risques le plus tôt possible afin qu'ils ne deviennent pas des problèmes à gérer (environnement sans surprise; paperasserie minimale). Cela signifie que l'industrie comprend nos attentes et évitera de présenter des lots en sachant que leur mise en circulation ne sera pas approuvée. Nous ne pouvons estimer avec précision la fréquence à laquelle ce genre de choses se produit. Ce que nous savons, en revanche, est la petite proportion de lots qui est jugée non acceptable et qui est retirée ou rejetée.</p>			
<p>3. Santé Canada devrait améliorer ses systèmes d'information pour la surveillance et le suivi après la mise en marché. Plus particulièrement, Santé Canada devrait élaborer et mettre en œuvre une vaste approche centralisée à la gestion de l'information pour les activités de surveillance après la mise en marché. Cette approche devrait comprendre un mécanisme centralisé pour assurer le suivi des activités des signaux liés aux produits biologiques, notamment la réponse de Santé Canada aux mesures recommandées à la suite des évaluations des signaux des produits biologiques réalisées.</p>	En accord	<p>En 2008, le gouvernement a présenté le Projet de loi C-51, qui comprenait le pouvoir d'établir des modalités relatives à une licence de vente d'un médicament. Ces dispositions auraient appuyé les dispositions obligatoires des plans de gestion des risques (PGR) et des Rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV), mais le Projet de loi est mort au feuillet en raison du déclenchement des élections en 2008.</p> <p>En 2009, Santé Canada a adopté le thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (ICH), Planification de la pharmacovigilance, et a instauré des processus visant à faciliter la présentation volontaire de PGR. À ce moment-là, le Ministère était aussi déterminé à élaborer et à appliquer un cadre de pharmacovigilance par la modernisation de la réglementation qui aurait appuyé la mise en œuvre complète de la planification en matière de gestion des risques.</p> <p>En 2011, Santé Canada a modifié le Règlement sur les aliments et drogues (RAD) afin d'obliger les fabricants à préparer un rapport de synthèse annuel regroupant tous les renseignements relatifs aux réactions indésirables aux drogues et aux réactions indésirables graves aux drogues et à informer le ministre de tout changement important sur le plan de l'innocuité relevé dans ce rapport. Le ministre peut demander une copie du rapport de synthèse annuel et demander à ce qu'il soit présenté conformément aux normes de l'ICH relatives aux RPPV. Exception faite de ces exigences, Santé Canada reçoit uniquement les RPPV qui sont présentés sur une base volontaire. Il faut de nouveaux pouvoirs pour obliger les fabricants à présenter des RPPV plus régulièrement s'ils veulent obtenir une autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Le 6 décembre 2013, la ministre de la Santé a déposé un projet de loi au Parlement, qui proposait de modifier la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> afin d'obliger les établissements de santé à déclarer les réactions indésirables graves aux médicaments. Santé Canada travaillera avec les provinces et les territoires pour créer un nouveau système de déclaration efficace mettant à profit les systèmes déjà en place et les pratiques exemplaires.</p>	<p>Afin d'assurer la solidité des systèmes de surveillance après la mise en marché et de surveillance de l'information, la DGPSA élaborera une proposition sur les besoins liés aux éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration des outils actuels; • création de nouveaux outils; • création de partenariats pour mettre à profit les données d'intervenants externes, y compris des organismes de réglementation étrangers, l'industrie et des partenaires provinciaux, comme les établissements de santé. 		<p>DG - DPSC DG - DGRO</p>
			<p>3.1. Les améliorations qui doivent être apportées aux outils actuels seront présentées au Ministère, qui les examinera.</p>	Février 2014	

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
		<p>Cette législation propose également de nouveaux pouvoirs de réglementation visant à imposer des modalités relatives aux produits autorisés, à titre d'exigence après la mise en marché, comme les plans de gestion des risques. Si ces modalités ne sont pas respectées, de nouvelles amendes et pénalités seront imposées pour les produits thérapeutiques. On présente au Parlement un projet de loi sur la sécurité des patients permettant entre autres aux responsables de la réglementation d'ordonner la déclaration de données sur l'innocuité après la mise en marché, comme des PGR et des RPPV.</p> <p>À l'heure actuelle, Santé Canada instaure la déclaration électronique des réactions indésirables pour l'industrie et les promoteurs d'essais cliniques. Les déclarations, qui comprendront des renseignements sur les réactions indésirables après la mise en marché et dans le cadre d'essais cliniques conformément aux normes internationales et aux normes de Santé Canada, permettront d'améliorer la capacité du Ministère d'évaluer activement les tendances relatives aux réactions indésirables aux produits pharmaceutiques et aux médicaments à usage humain tant à l'échelle nationale qu'internationale. Il s'agira de l'un des outils qui contribueront à la surveillance plus proactive des questions relatives à l'innocuité après la mise en marché. Le Ministère continue d'améliorer ses stratégies de surveillance des déclarations de réactions indésirables grâce à une surveillance ciblée et à des techniques améliorées d'exploration de données (analyse statistique). Dans ce contexte, la surveillance ciblée vise à orienter les efforts sur les secteurs considérés comme à risque élevé d'après les problèmes éventuels d'innocuité relevés grâce à l'évaluation des signaux et aux déclarations de réactions indésirables reçues.</p> <p>Le Cadre de vigilance de Santé Canada (qui se trouve sur le site Web du Ministère) recense un certain nombre de stratégies de surveillance ciblées pour les éléments énumérés ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • événements médicaux ciblés en fonction de produits de santé (EMC-PS) : surveillance d'un produit de santé et d'un effet défavorable précis dans les cas où l'on a observé un problème de sécurité potentiel dont l'existence doit être confirmée au moyen d'un complément d'observations; • événements médicaux désignés (EMD) : surveillance de cas faisant intervenir des effets défavorables précis qui sont souvent liés à des produits de santé et qui peuvent causer une invalidité ou menacer le pronostic vital, par exemple des effets graves au niveau de la peau ou une insuffisance hépatique; • nouvelles substances actives (NSA) : surveillance de produits de santé renfermant une molécule active qui n'a pas encore été commercialisée au Canada. <p>La surveillance ciblée et les initiatives d'exploration de données sont relativement récentes et encore en évolution. Le Ministère élabore un plan d'amélioration continue de ces stratégies. Il s'agit d'un élément important dans la transition d'une approche de surveillance passive à une approche de surveillance proactive.</p>	<p>3.2 Les besoins pour de nouveaux outils seront présentés au Ministère, qui les examinera.</p>	<p>Décembre 2014</p>	

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
<p>4. Santé Canada devrait se demander s'il est encore justifié d'obtenir le pouvoir de contraindre les fabricants à présenter des plans de gestion des risques conformément à son engagement dans le PASPAC.</p>	<p>En accord</p>	<p>En 2008, le gouvernement a présenté le Projet de loi C-51, qui comprenait le pouvoir d'établir des modalités relatives à une licence de vente d'un médicament. Ces dispositions auraient appuyé les dispositions obligatoires des plans de gestion des risques (PGR) et des Rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV), mais le Projet de loi est mort au feuillet en raison du déclenchement des élections en 2008.</p> <p>En 2009, Santé Canada a adopté le thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (ICH), Planification de la pharmacovigilance, et a instauré des processus visant à faciliter la présentation volontaire de PGR. À ce moment-là, le Ministère était aussi déterminé à élaborer et à appliquer un cadre de pharmacovigilance par la modernisation de la réglementation qui aurait appuyé la mise en œuvre complète de la planification en matière de gestion des risques.</p> <p>En 2011, Santé Canada a modifié le Règlement sur les aliments et drogues (RAD) afin d'obliger les fabricants à préparer un rapport de synthèse annuel regroupant tous les renseignements relatifs aux réactions indésirables aux drogues et aux réactions indésirables graves aux drogues et à informer le ministre de tout changement important sur le plan de l'innocuité relevé dans ce rapport. Le ministre peut demander une copie du rapport de synthèse annuel et demander à ce qu'il soit présenté conformément aux normes de l'ICH relatives aux RPPV. Exception faite de ces exigences, Santé Canada reçoit uniquement les RPPV qui sont présentés sur une base volontaire. Il faut de nouveaux pouvoirs pour obliger les fabricants à présenter des RPPV plus régulièrement s'ils veulent obtenir une autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Dans le discours du Trône d'octobre 2013, le gouvernement s'est engagé à déposer un nouveau projet de loi sur la sécurité des patients afin de contribuer à identifier les médicaments potentiellement dangereux. Le 6 décembre 2013, la ministre de la Santé a déposé un projet de loi au Parlement prévoyant de nouveaux pouvoirs de réglementation visant à imposer des modalités relatives aux produits autorisés, à titre d'exigence après la mise en marché, comme les PGR. Si ces modalités ne sont pas respectées, de nouvelles amendes et pénalités seront imposées pour les produits thérapeutiques.</p> <p>La modernisation de la réglementation définira les cadres dans lesquels ces produits seront régis. Cela comprend la mise en œuvre de l'approche axée sur le cycle de vie et les nouveaux pouvoirs proposés dans le Projet de loi C-17. Les modifications proposées à la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> comprennent le pouvoir d'imposer des modalités ou des conditions aux licences et aux autorisations.</p>	<p>4.1. Présentation au Parlement d'un projet de loi sur la sécurité des patients permettant entre autres aux responsables de la réglementation d'ordonner la déclaration de données sur l'innocuité après la mise en marché, comme des PGR et des RPPV.</p>	<p>Décembre 2013 (terminé)</p>	<p>DG - DPSC DG - DPPAI</p>

Recommandations	Réponse	Plan d'action	Produits livrables	Date d'achèvement prévue	Responsabilité
<p>5. Santé Canada devrait miser sur son approche actuelle en matière de rapports sur la conformité en se concentrant davantage sur les résultats des activités de conformité et d'application et en améliorant sa capacité de produire des rapports sur les données d'inspection et de conformité relatives aux BPF, aux BPV et aux BPC s'appliquant aux produits biologiques.</p>	<p>En accord</p>	<p>Santé Canada utilise actuellement la cote de conformité globale (c.-à-d. pourcentage de conformité) de l'industrie comme indicateur de rendement fondé sur les résultats pour mesurer et évaluer les résultats des extrants de l'Inspectorat (c.-à-d. objectifs en matière d'inspection, nombre d'incidents ouverts ou fermés, etc.) dans l'atteinte des objectifs du Programme. Cette mesure du rendement est déclarée chaque mois et intégrée à la planification de Santé Canada. Elle est aussi utilisée dans le Rapport ministériel sur le rendement (RMR), le Rapport sur les plans et les priorités (RPP) et le Cadre de mesure du rendement (CMR).</p> <p>Depuis la période visée par cette évaluation, Santé Canada a également élaboré un rapport de synthèse annuel sur les inspections publié à l'externe. Ce rapport décrit en détail la cote de conformité globale de l'industrie par programme et énumère les observations fréquentes relevées dans les établissements non conformes. Il donne également des exemples précis d'observations se rapportant à la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> et au Règlement sur les aliments et drogues, et il établit des liens entre les inspections réalisées par activité (c.-à-d. fabricant, importateur, distributeur, etc.), les observations notées et leur catégorie de risque. Ce rapport est publié pour obtenir de nombreux résultats prévus dans le CMR, y compris l'amélioration de la connaissance et de la compréhension du cadre de réglementation de Santé Canada au sein de l'industrie ainsi que la conformité accrue de l'industrie aux exigences réglementaires de Santé Canada.</p>	<p>5.1. Le rapport sommaire annuel sur les inspections a été publié le 31 mars 2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voici l'hyperlien vers la « version française finale du Rapport sommaire annuel sur les inspections », qui a été affiché sur le site Web de Santé Canada, dans la section « Conformité et application de la loi » : • Programme de l'Inspectorat : Rapport sommaire annuel sur les inspections 2012-2013 [2014-03-31] • L'intention est de publier ce rapport tous les ans. 	<p>Mars 2014</p>	<p>DG - Inspectorat de la DGPSA</p>

1.0 Introduction

Le Programme des produits biologiques (PPB) est géré par la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Les principaux partenaires du PPB sont la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), la Direction des produits thérapeutiques (DPT), la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC), l'Inspectorat de la DGPSA (l'Inspectorat), le Bureau des régions et des programmes (BRP), la Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales (DPPAI) et la Direction de la gestion des ressources et des opérations (DGRO). Les activités du programme comprennent la création et le maintien d'un cadre de réglementation, la collaboration et la communication avec les partenaires et les intervenants, la réalisation d'évaluations risques-avantages, le contrôle et la surveillance après la mise en marché, ainsi que la vérification de la conformité et de l'application.

L'évaluation du PPB fait partie du plan quinquennal d'évaluation de Santé Canada. Conformément à la Politique sur l'évaluation du Conseil du Trésor (SCT, 2009), elle vise à examiner la pertinence et le rendement (efficacité, efficacité et économie) des activités de Santé Canada relatives au programme. L'évaluation couvre la période de 1999 à la fin 2012, mais une plus grande importance a été accordée aux cinq dernières années. En outre, le rapport tient compte des activités de programme jusqu'à la fin de décembre 2013. Les résultats de l'évaluation permettront de guider la mise en œuvre d'activités de programme actuelles et futures.

Une société d'experts-conseils indépendante en matière d'évaluation a réalisé l'évaluation pour le compte de Santé Canada. L'évaluation repose sur de nombreuses sources de données, entre autres de la littérature scientifique, des documents, des données administratives, des études de cas, des enquêtes auprès de fabricants ou d'autres parties intéressées, des entrevues auprès d'intervenants internes et externes clés, de même que les constatations d'un groupe de discussion composé de représentants des établissements de cellules, tissus et organes (CTO). De plus, quelques entrevues ont été menées auprès de représentants du PPB à la suite de l'examen de la version provisoire du rapport final. Enfin, durant le processus, les personnes responsables de l'évaluation ont consulté des représentants du programme, par courriel ou au moyen de conférences téléphoniques, afin d'obtenir des renseignements supplémentaires ou de clarifier certains points. Le présent rapport contient les constatations de l'évaluation, des conclusions et des recommandations.

1.1 Organisation du rapport

Le rapport est divisé en plusieurs parties. La section 2 est consacrée au profil du PPB et la section 3 décrit la méthode d'évaluation. Les sections 4 à 7 traitent des constatations en ce qui concerne la pertinence, la gouvernance et la mise en œuvre, l'atteinte des résultats, ainsi que l'efficacité et l'économie. La section 8 comprend la conclusion de même que des recommandations. Quatre annexes accompagnent le rapport principal. L'Annexe A porte sur la matrice d'évaluation, l'Annexe B présente la liste de références et l'Annexe C contient des tableaux de données supplémentaires.

2.0 Profil du Programme de produits biologiques

Le PPB a pour but de réglementer les médicaments et produits issus de sources vivantes, ainsi que les produits radiopharmaceutiques. Les produits issus de sources vivantes comprennent le sang et les produits sanguins, les vaccins, les hormones, les enzymes, les cytokines, les anticorps monoclonaux, les produits associés à la thérapie génétique, les cellules, les tissus et les organes, les xénogreffes et le sperme destiné à la reproduction assistée.

En tant que partenaire du Programme des matériels médicaux, la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques participe également, par le biais d'examens conjoints avec le Bureau des matériels médicaux de la Direction des produits thérapeutiques, à l'examen des produits mixtes (c'est-à-dire les produits thérapeutiques réunissant une composante médicament et une composante matériel médical). Voici quelques exemples de produits mixtes : un produit issu du génie tissulaire contenant des cellules vivantes ou des produits sanguins, un produit fait à base de cellules qui est fabriqué et vendu avec un mécanisme, ou encore un produit de thérapie cellulaire autologue contenant un appareil servant à traiter les maladies cardiovasculaires. La Direction a également pour mandat d'évaluer les appareils destinés à désactiver les agents pathogènes dans les composants sanguins.

Le PPB exerce ses activités sous l'autorité de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les frais d'utilisation*, du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation, du Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée, du Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux et du Règlement sur les instruments médicaux (pour les produits mixtes). De plus, la responsabilité de l'administration de la *Loi sur la procréation assistée* (LPA) a été transférée à la DPBTG en 2012.

L'objectif ultime du PPB est de « veiller à ce que les Canadiens aient facilement accès à des produits biologiques sécuritaires, efficaces et de grande qualité, ainsi qu'à une information adéquate en ce qui concerne les risques et bienfaits de ces produits » (Santé Canada, 2012d, p.3).

2.1 Rôles et responsabilités des partenaires

Les principaux partenaires du PPB sont la DPBTG, la DPT, la DPSC, l'Inspectorat et le BRP. Les autres partenaires participant à la mise en œuvre du Programme ou à sa gestion sont notamment la DPPAI et la DGRO. Ces organisations n'existaient pas au début de la période d'évaluation (1999). À l'exception de la DGRO, qui a été créée plus récemment, ces organisations ont été annoncées dans le cadre du remaniement de l'ancienne Direction générale de la protection de la santé en 2000. Les rôles et responsabilités de ces divers partenaires sont brièvement décrits ci-dessous.

2.1.1 DPBTG

La DPBTG a été créée en 2001 par suite de la réorganisation de l'ancienne Direction générale de la protection de la santé. Elle est responsable de la réglementation des produits biologiques sous l'autorité de la *Loi sur les aliments et drogues* et du Règlement afférent, de la *Loi sur la procréation assistée* (LPA), du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation et du Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée. Elle assume également des responsabilités relativement aux produits mixtes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux¹. Plus spécifiquement, la DPBTG a les mandats suivants :

- l'élaboration de règlements, de politiques, de lignes directrices et de procédures opérationnelles normalisées (PON), ainsi que la conservation et la mise à jour des documents existants;
- l'examen des présentations de produits, avant la mise en marché, afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité de ces produits, de contrôler la conformité en matière d'étiquetage et d'autoriser leur vente au Canada;
- l'examen des demandes d'essai clinique, qui consiste à vérifier si l'essai est conçu de façon adéquate et qu'il ne risque pas de causer de risque excessif pour les participants, ainsi que la surveillance des effets indésirables relatifs aux essais cliniques;
- l'évaluation, après la mise en marché, des événements indésirables, des plaintes et des rapports de problèmes (ainsi que l'évaluation du risque pour la santé) afin de soutenir les activités postcommercialisation de la Direction des produits de santé commercialisés et de l'Inspectorat;
- l'examen des renseignements que les fabricants fournissent aux professionnels de la santé et aux consommateurs à propos des produits (p. ex. la monographie d'un produit et les feuillets ajoutés);
- la communication au public canadien de renseignements fondés sur la science à propos de ces produits;

¹ La question de la réglementation des produits mixtes dépasse la portée de la présente évaluation, mais est abordée en détail dans l'évaluation du Programme des matériels médicaux, qui se trouve sur le site Web de Santé Canada.

- la réalisation de recherche relative aux méthodes, aux outils et aux données scientifiques par le biais de la participation à des recherches évaluées par les pairs, de collaborations avec le milieu universitaire et de travail avec des chercheurs et des organismes de réglementation, tant au Canada qu'ailleurs dans le monde;
- l'évaluation sur les lieux des installations de fabricants de produits biologiques;
- la réalisation d'analyses de laboratoire en soutien aux enquêtes de l'Inspectorat;
- la supervision des établissements de sang (c'est-à-dire les établissements qui produisent, collectent ou distribuent du sang ou des composants sanguins destinés à la transfusion, et du plasma destiné à un traitement ultérieur);
- la gestion du Programme de mise en circulation des lots, qui permet d'évaluer les produits biologiques avant et après la mise en marché; chaque lot de « de l'Annexe D, *Règlement sur les aliments et drogues* » (produits biologiques) est assujéti à ce programme avant sa mise en marché au Canada en vertu des dispositions du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Au 31 décembre 2013, la date de fin du présent processus d'évaluation et de collecte de données, la DPBTG se composait de trois centres, quatre bureaux et une unité (Santé Canada, 2012d)². Les trois centres sont décrits ci-après (Santé Canada, 2011a).

- Le Centre d'évaluation des tissus et du sang (CETS) est responsable des produits suivants : sang et composants du sang, facteurs de coagulation, immunoglobulines et autres dérivés du plasma et leurs analogues recombinants, cellules et médicaments à base de cellules, tissus et organes, xénogreffes et sperme destiné à la procréation assistée. Il évalue en outre les données cliniques et d'innocuité de ces produits.
- Le Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques (CEPRB) est responsable des produits suivants : produits radiopharmaceutiques, hormones, cytokines, enzymes, thérapies géniques, anticorps monoclonaux et extraits allergéniques. Il évalue en outre les données cliniques et d'innocuité de ces produits et de ceux qui relèvent du CEV.
- Le Centre d'évaluation des vaccins (CEV) est responsable des produits suivants : vaccins viraux, bactériens et combinés. De plus, le CEV mène de la recherche scientifique à des fins de réglementation dans des domaines tels que les vaccins, les produits biologiques ultérieurs (PBU), la durée de conservation et la stabilité des produits biologiques ainsi que les nouveaux enjeux (p. ex. cellules souches; systèmes de libération de médicaments nanométriques).

Les responsabilités des centres comprennent l'examen et l'évaluation des présentations de produits biologiques dans le but de vérifier l'innocuité, l'efficacité et la qualité avant la mise en marché, la réalisation d'essais en laboratoire afin d'analyser et de mener des recherches sur les produits et les ESL dans le but de surveiller les installations de fabrication. Les centres ont également pour mission de surveiller la mise en marché des produits biologiques au Canada par l'intermédiaire du PMCL. Enfin, les centres collaborent avec d'autres organisations en ce qui concerne les questions de sécurité associées à leurs produits, et ce, par l'intermédiaire de partenariats et de réseaux internationaux.

² Le 15 janvier 2014, le CETS et le CEV ont été combinés pour former le Centre d'évaluation des produits biologiques.

La Direction gère également un des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) de Santé Canada³, lequel a notamment pour rôle de fournir du soutien aux organismes de réglementation du Ministère et aux organismes d'inspection des produits de santé commercialisés au Canada (Santé Canada, 2002)⁴. Chaque centre est composé de divisions, qui sont responsables des activités en laboratoire spécifiques à leur type de produit, notamment des tests de produits avant la mise en marché et des tests après la mise en marché par le biais du PMCL; de plus, conformément à ce qui a été noté précédemment, le laboratoire du CEV mène des travaux de recherche scientifique sur une base régulière. Le Tableau 1 ci-dessous fournit une liste des divisions et du type d'activités dont se chargent les laboratoires.

Tableau 1 : Activités en laboratoire de la DPBTG

Centre	Divisions ayant des activités en laboratoire	Activités
CETS	<ul style="list-style-type: none"> • Produits sanguins 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation de tests de produits avant la mise en marché afin de garantir une production uniforme • Réalisation de tests de produits biologiques après la mise en marché par le biais du PMCL • Réalisation de recherche scientifique sur une base régulière (seulement le CEV)
CEPRB	<ul style="list-style-type: none"> • Hormones et enzymes • Anticorps monoclonaux • Cytokines 	
CEV	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccins viraux* • Vaccins bactériens et vaccins combinés* • Laboratoires d'analyses biologiques • Laboratoires de génomique • Laboratoires d'analyse des protéines et de leur structure 	

Source : (DPBTG, 2010a, 2011c)

* En 2011, le CEPRB était responsable de l'évaluation de la sécurité et des données cliniques des vaccins antiviraux, bactériens et combinés (DPBTG, 2011c).

Les autres entités de la Direction sont décrites ci-dessous.

- Le Bureau de la politique et de la collaboration internationale est responsable des partenariats avec les trois centres pour l'élaboration et la mise à jour de politiques, de normes, de lignes directrices, de directives et d'autres documents législatifs ou réglementaires concernant les produits biologiques et radiopharmaceutiques. Il s'occupe aussi des consultations avec les parties intéressées, coordonne les activités en matière de collaboration internationale et procède à des analyses coût-avantage et à l'évaluation des projets.
- Le Bureau des affaires réglementaires a pour mission de gérer les présentations de produits biologiques et radiopharmaceutiques. Il gère l'examen préliminaire et la validation des présentations, coordonne et organise les réunions avec l'industrie au sujet des présentations, s'occupe de la correspondance en lien avec la réglementation et produit des rapports statistiques sur le rendement de l'examen des présentations. Enfin, il est également responsable de l'entrée de toutes les données sur les effets indésirables des produits biologiques utilisés dans les essais cliniques.
- Le Bureau de la gestion de la qualité et de l'information est chargé de coordonner l'élaboration du système de gestion de la qualité (SGQ) à l'échelle de la DPBTG. Pour ce

³ Les autres laboratoires officiels de contrôle des médicaments sont dirigés par l'Inspectorat (DPBTG, 2010a).

⁴ Ces laboratoires ont vu le jour en Europe au milieu des années 1990 et sont coordonnées par la Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé (DEQM) (Santé Canada, 2002).

faire, il gère les vérifications internes du système, les examens de la gestion, l'analyse des données sur le rendement du système, la gestion des bases de données du système, l'encadrement de l'amélioration des processus et le programme de formation lié au système. Il est également responsable de l'élaboration et de la mise en œuvre de la méthode de gestion de l'information appliquée par la DPBTG.

- Le Bureau d'intégration des affaires et gestion du risque est responsable de la coordination des activités de gestion du risque pour la DPBTG, notamment de la coordination des activités relatives à la préparation aux urgences et à la continuité des opérations de la DPBTG, des séances d'information et de la correspondance de la DPBTG, des activités des comités d'examen et des demandes de réexamen des présentations. Ce groupe s'occupe également de la mise en œuvre d'initiatives stratégiques et de vastes projets, de la planification opérationnelle et de la mesure du rendement.
- L'Unité des services administratifs fournit un soutien administratif et des conseils à tous les gestionnaires et employés de la DPBTG.

2.1.2 DPT

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) a pour mandat de réglementer les produits pharmaceutiques pour usage humain en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* ainsi que de son règlement d'application. En tant que partenaire du PPB, la DPT reçoit, par l'intermédiaire du Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI), des présentations de produits biologiques. La DPT veille également au bon fonctionnement du système de suivi des présentations de drogues et elle produit des rapports trimestriels et annuels relatifs aux présentations de produits biologiques pour le compte de la DPBTG. La DPT prépare aussi, toujours pour la DPBTG, des sommaires des motifs de décisions (SMD) et autorise également l'accès à des produits biologiques et à des médicaments non commercialisés par le biais du Programme d'accès spécial lorsque les thérapies habituelles se sont révélées inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles.

2.1.3 DPSC

La Direction des produits de santé commercialisés « veille à ce que les programmes de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) procèdent de façon uniforme pour la surveillance postautorisation, l'évaluation des signaux et des tendances concernant l'innocuité et la communication des risques à l'égard de tous les types de produits de santé réglementés qui sont commercialisés » (Santé Canada, 2012h). Les responsabilités de la Direction en ce qui concerne les produits biologiques sont notamment les suivantes :

- la surveillance de diverses sources de signaux de sécurité, dont les RPPV, les RPEAR et d'autres renseignements fournis par des TAMM, ainsi que de données internationales;
- la gestion du Programme Canada Vigilance, le programme de surveillance après la mise en marché de Santé Canada qui recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables présumés associés aux produits de santé commercialisés au Canada, et le contrôle des données liées aux effets indésirables et aux incidents associés à des médicaments par le biais du Programme Canada Vigilance;

- l'évaluation de la sécurité, notamment l'examen des signaux, les évaluations risques-avantages ainsi que l'analyse des plans de gestion du risque (PGR) pour les produits de santé commercialisés et pour certains produits de santé ayant fait l'objet d'une présentation;
- la surveillance des activités de réglementation relatives à la publicité;
- la communication, aux professionnels de la santé et au public, des risques pour la santé associés à un produit;
- l'élaboration de politiques et de stratégies en matière de surveillance après la mise en marché.

2.1.4 Inspectorat et BRP

Le mandat principal de l'Inspectorat consiste à « exécuter un programme national de conformité et d'application de la loi pour tous les produits visés par le mandat de la Direction générale, à l'exception des produits alimentaires qui relèvent de l'Agence canadienne d'inspection des aliments » (Inspectorat, 2011). En ce qui concerne les produits biologiques, l'Inspectorat est responsable des activités suivantes :

- l'élaboration de politiques en lien avec la conformité et la mise en application de la réglementation;
- l'octroi de licences aux établissements de produits pharmaceutiques respectant les exigences réglementaires ainsi que la modification ou la suspension de licence, ou encore le refus d'en accorder une, en cas de non-conformité;
- la réalisation d'inspections de suivi des établissements de produits pharmaceutiques pour vérifier la conformité aux exigences réglementaires des BPF;
- la réalisation d'inspections de sites d'essais cliniques au Canada du point de vue des BPC;
- la réalisation d'inspections de contrôle de la conformité des établissements aux BPV au niveau de la déclaration des réactions indésirables à des médicaments après la commercialisation⁵;
- la réalisation d'inspections de contrôle de la conformité aux exigences réglementaires des établissements de sang, de composants du sang, de sperme destiné à la reproduction assistée et de CTO;
- l'agrément des établissements de CTO;
- la vérification de la conformité en réponse à des plaintes ou à des risques cernés liés à des produits biologiques et à des essais cliniques concernant des produits biologiques;
- l'offre de services d'analyse chimique, physique et microbiologique par l'intermédiaire du programme de laboratoire afin de soutenir les activités en lien avec les inspections et les enquêtes;
- la tenue d'activités de promotion de la conformité auprès des parties intéressées de l'industrie.

Le Bureau des régions et des programmes constitue l'unité opérationnelle de Santé Canada en région. Ses responsabilités comprennent les activités de promotion de la conformité, ainsi que le contrôle de la mise en application de la loi et de la réglementation au moyen d'inspections,

⁵ Il est important de noter que les programmes d'inspection en matière de BPC, de BPF et de BPV englobent à la fois les produits pharmaceutiques et biologiques.

d'enquêtes, d'actions en justice et d'évaluations de la conformité aux normes en matière de fabrication, d'emballage et d'étiquetage, ainsi que d'analyse, d'importation, de distribution et de vente en gros de produits de santé.

2.1.5 Autres partenaires

Deux autres partenaires de Santé Canada ont également des responsabilités dans le cadre du PPB.

- La Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales (DPPAI) assure le leadership et le soutien à la planification stratégique, ainsi qu'à l'élaboration et à la planification de politiques sur des questions horizontales d'importance stratégique. Elle joue également un rôle de leadership en matière d'affaires internationales.
- La Direction de la gestion des ressources et des opérations (DGRO) est responsable de l'attribution des ressources, ce qui comprend la gestion et la mise en œuvre du cadre de recouvrement des coûts, de même que de rassembler les renseignements relatifs à la mesure du rendement afin de produire des rapports sur le rendement pour le Ministère et les directions générales. Ces responsabilités ont été transférées de la DPPAI à la DGRO en juillet 2011.

2.2 Activités et logique du programme

Le PPB est divisé en cinq activités principales mises en œuvre par les partenaires du programme :

- L'élaboration et la mise en place d'un cadre de réglementation;
- La communication avec les parties intéressées et la mobilisation de celles-ci;
- La réalisation d'évaluations risques-avantages en ce qui concerne les autorisations de mise en marché et celles pour les essais cliniques;
- La surveillance et le contrôle postautorisation;
- Le contrôle de la conformité au cadre de réglementation.

Chacune de ces activités est associée à des résultats immédiats, à moyen terme et à long terme. Dans l'immédiat, les activités du programme devraient mener à une meilleure connaissance et compréhension des risques et des avantages associés aux produits biologiques pour les parties intéressées (à l'externe). Elles devraient également permettre d'améliorer la connaissance et la compréhension du cadre de réglementation de Santé Canada pour ces produits de la part de l'industrie, d'augmenter la sécurité et l'efficacité des produits et d'améliorer le respect du cadre de réglementation par l'industrie.

Ces résultats immédiats devraient entraîner des résultats intermédiaires, dont l'adoption de comportements sécuritaires de la part des intervenants externes à l'endroit des produits biologiques, l'utilisation accrue de données scientifiques et d'analyses du risque de la part de Santé Canada pour contribuer à la prise de décision, l'intervention réglementaire rapide concernant les risques cernés, la diminution de l'exposition aux risques pour la santé associés à l'utilisation de ces produits, l'harmonisation du cadre réglementaire du Canada concernant les produits de consommation et des approches utilisées à l'échelle internationale.

À long terme, Santé Canada souhaite réduire les risques pour la santé et les événements indésirables associés à l'utilisation de produits biologiques, améliorer la confiance du public envers les produits biologiques et le système de réglementation connexe, établir un système canadien de réglementation des produits de consommation durable, économique, réactif et fondé sur des données scientifiques.

Un modèle logique qui illustre les liens entre les activités, les extrants et les résultats attendus de la BP est décrit ci-dessous dans section 2.2.1.

2.2.1 Description du modèle logique⁶

Le PPB utilise les ressources (intrants) suivantes pour mener à bien ses activités, produire des extrants et atteindre ses résultats : financement, ressources humaines, installations, infrastructure; lois, règlements, politiques et priorités; science et technologie; données de recherche.

Le PPB regroupe cinq activités principales exercées par les partenaires du Programme, à savoir :

- élaboration, mise en œuvre et tenue à jour du cadre de réglementation des produits biologiques;
- communication avec des partenaires et des intervenants;
- évaluations des risques et des avantages des produits biologiques et radiopharmaceutiques;
- surveillance et suivi des produits biologiques sous l'angle de leur sécurité et de leur efficacité après la mise sur le marché;
- observation et application de la loi.

Ces activités ciblent différents groupes, à savoir :

- Élaboration, mise en œuvre et tenue à jour du cadre de réglementation des produits biologiques
 - Population canadienne; associations de consommateurs; gouvernements FPT et autres ministères; professionnels de la santé; industrie; associations industrielles/professionnelles; gouvernements étrangers et organismes internationaux; médias; chercheurs.
- Communications avec des partenaires et des intervenants

⁶ Pour obtenir une copie de l'image du modèle logique, veuillez utiliser le courrier électronique suivant « Evaluation Reports HC - Rapports Evaluation@hc-sc.gc.ca ».

- Population canadienne; associations de consommateurs; gouvernements FPT et autres ministères; professionnels de la santé; industrie; associations industrielles/professionnelles; gouvernements étrangers et organismes internationaux; médias; chercheurs.
- Évaluations des risques et des avantages des produits biologiques et radiopharmaceutiques
 - Gouvernements FPT; professionnels de la santé; industrie; gouvernements étrangers et organismes internationaux; chercheurs.
- Surveillance et suivi des produits biologiques sous l'angle de leur sécurité et de leur efficacité après la mise sur le marché
 - Population canadienne; agents de réglementation de Santé Canada; milieu clinique; TAMM; gouvernements étrangers et organismes internationaux.
- Observation et application de la loi
 - Population canadienne; gouvernements FPT et autres ministères; agents de réglementation de Santé Canada; industrie; gouvernements étrangers et organismes internationaux.

Chacune de ces activités permet au Programme de générer un certain nombre de produits et/ou de services, à savoir :

- Élaboration, mise en œuvre et tenue à jour du cadre de réglementation des produits biologiques
 - Lois et règlements; politiques; lignes directrices; accords de reconnaissance mutuelle; protocoles d'entente; présentations au Conseil du Trésor et mémoires au Cabinet; conclusions et documents de recherche.
- Communications avec des partenaires et des intervenants
 - Sources et systèmes de données et sites Web; matériel de formation, activités et réunions à l'intention des intervenants; publications, notifications et avis; correspondance et demandes de renseignements du public; sommaires des motifs de la décision.
- Évaluations des risques et des avantages des produits biologiques et radiopharmaceutiques
 - Autorisations d'essais cliniques; présentations de produits; licences d'établissement; évaluations risques-avantages (initiales et continues, y compris des évaluations des risques pour la santé); Programme d'accès spécial; décisions en vertu du Programme d'accès spécial (séminaires); RPPV, changements devant être obligatoirement déclarés et modifications de licence.
- Surveillance et suivi des produits biologiques sous l'angle de leur sécurité et de leur efficacité après la mise sur le marché
 - Programme Canada Vigilance; données, analyses et preuves; rapports et recommandations réglementaires; identification et caractérisation des signaux; examens scientifiques et contribution au Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments; plans de gestion et d'atténuation des risques.
- Observation et application de la loi

- Rapports sur l'observation et l'application de la loi; mesures d'observation et d'application de la loi, y compris poursuite, avertissement au public, suspension de la licence, saisies, arrêts des ventes et fouilles, etc.; plans de gestion et d'atténuation des risques; rapports d'enquête.

La mise en œuvre des activités susmentionnées correspond à des résultats immédiats, intermédiaires et à long terme précis. Dans l'immédiat, l'élaboration, la mise en œuvre et la tenue à jour du cadre de réglementation des produits biologiques et les communications avec des partenaires et des intervenants devraient permettre aux intervenants externes d'acquérir une connaissance et une compréhension accrues des risques et des avantages liés aux produits biologiques, et à l'industrie d'acquérir une connaissance et une compréhension accrues du cadre de réglementation des produits biologiques de Santé Canada. Ce dernier résultat, jumelé aux activités d'observation et d'application de la loi, devrait améliorer la conformité de l'industrie aux exigences réglementaires de Santé Canada relatives aux produits biologiques. De la même manière, les évaluations des risques et des avantages, jumelées aux activités de surveillance et de suivi après la commercialisation, devraient rehausser la sécurité et l'efficacité des produits biologiques.

L'atteinte de ces résultats immédiats devrait mener aux résultats intermédiaires. Ainsi, la connaissance et la compréhension accrues des risques et des avantages liés aux produits biologiques par les intervenants externes, jumelées à la connaissance et à la compréhension accrues du cadre de réglementation de Santé Canada par l'industrie, devraient se traduire par une harmonisation du cadre canadien de réglementation des produits biologiques avec les approches internationales. La connaissance et la compréhension accrues des risques et des avantages liés aux produits biologiques par les intervenants externes devraient également mener à l'adoption de comportements sécuritaires à l'égard des produits biologiques par ces intervenants.

L'accroissement de la sécurité et de l'efficacité des produits biologiques devrait également mener à un recours accru par Santé Canada aux données scientifiques et aux analyses risques-avantages pour éclairer le processus décisionnel et à une réponse réglementaire opportune à l'égard des risques définis. La plus grande utilisation des données scientifiques et des analyses risques-avantages contribue à une réponse réglementaire opportune; cet élément, jumelé à l'adoption de comportements sécuritaires par les intervenants externes, à l'accroissement de la sécurité et de l'efficacité des produits biologiques et à une plus grande conformité de l'industrie, devrait contribuer à réduire l'exposition aux risques sanitaires liés aux produits biologiques.

À long terme, les résultats intermédiaires découlant de l'adoption de comportements sécuritaires vis-à-vis des produits biologiques par les intervenants externes, du recours accru aux données scientifiques et aux analyses risques-avantages par Santé Canada pour éclairer le processus décisionnel, de la réponse réglementaire opportune à l'égard des risques définis et de la réduction de l'exposition aux risques sanitaires liés à l'usage des produits biologiques devraient contribuer à réduire les événements indésirables liés à l'usage des produits biologiques, à accroître la confiance du public dans les produits biologiques (ainsi que le régime et les programmes de réglementation connexes) et à l'instauration d'un régime de réglementation des produits biologiques durable, économique, réactif et reposant sur des données scientifiques au Canada. Ce dernier résultat devrait également être influencé par l'harmonisation du cadre canadien de réglementation des produits biologiques avec les approches internationales.

Le résultat ultime du Programme est l'accès à des produits biologiques sûrs et efficaces et à des renseignements permettant de poser des choix sains.

2.3 Ressources

Le PPB est financé par des crédits, du financement ciblé et des revenus au moyen d'un processus de recouvrement des coûts. En 2011-2012, les dépenses totales du PPB se chiffraient à 54,4 millions de dollars. Les revenus provenant du recouvrement des coûts étaient de 6,0 millions de dollars.

2.4 Contexte du programme

Comme tous les autres programmes de réglementation fédéraux, la mise en œuvre et la gestion du PPB sont influencées par un nombre de politiques, de directives et de lois de vaste portée qui fournissent un contexte à ces programmes. Par ailleurs, les règlements constituent un des nombreux instruments de l'État permettant d'atteindre les résultats escomptés en matière de politiques. La Directive du Cabinet sur la gestion de la réglementation de 2012 oblige les programmes de réglementation à démontrer leur efficacité et leur efficience, notamment en veillant à ce que les résultats positifs associés à la réglementation justifient les coûts du programme et en offrant des résultats concrets pour les Canadiens (GC, 2012b). La Directive prévoit notamment l'obligation de consulter les organismes concernés à toutes les étapes du processus de réglementation, de choisir la combinaison appropriée d'instruments gouvernementaux, qu'ils soient de nature réglementaire ou non, de limiter les coûts imposés aux entreprises et aux Canadiens à ceux absolument nécessaires à l'atteinte des objectifs, de saisir les occasions possibles de collaboration et d'harmonisation avec les provinces et les territoires, de même qu'avec les autres pays, dont la limite du nombre d'exigences réglementaires spécifiques au Canada et de différences avec les exigences des importants partenaires commerciaux du Canada (p. ex. les É.-U.), ainsi que de mesurer le rendement des programmes de réglementation et d'en informer les Canadiens de manière efficace.

En mai 2012, la Direction générale des produits de santé et des aliments a présenté la feuille de route de la réglementation des aliments et des produits de santé (Santé Canada, 2012k). La feuille de route propose un système de réglementation efficace et transparent qui protège et améliore la sécurité des consommateurs, réduit le fardeau réglementaire pour les petites entreprises, soutient l'innovation scientifique et augmente le choix des Canadiens en matière de santé ainsi que de produits et thérapies ayant des bienfaits sur la santé de ceux-ci. Ces objectifs sont cohérents avec la Directive du Cabinet sur la gestion de la réglementation qui oblige notamment les ministères canadiens à prendre en compte les effets de l'adoption ou de la modification de règlements sur les petites entreprises, tout en protégeant et en faisant progresser les intérêts du public en matière de santé et de sécurité. Ces objectifs s'appuient également sur le Plan d'action pour la réduction du fardeau administratif qui vise à diminuer le fardeau administratif imposé aux entrepreneurs.

Les programmes de réglementation qui imposent des frais d'utilisation, comme le PPB, sont assujettis à la *Loi sur les frais d'utilisation* (GC, 2004). La *Loi* oblige les organismes de réglementation à consulter les clients et les utilisateurs du service visé ainsi qu'à établir des normes de service comparables à celles en vigueur dans les autres pays avant de modifier les frais ou d'en instaurer de nouveaux.

La Politique de communication du gouvernement du Canada oblige notamment les institutions fédérales à fournir au public des renseignements sur ses politiques, programmes, services et initiatives qui sont « opportuns, exacts, clairs, objectifs et complets », et ce, partout au pays et par le biais de divers supports. Elle prévoit aussi que ces institutions doivent consulter le public lors de l'établissement de priorités et de la planification de programmes et de services (GC, 2012c).

3.0 Méthode d'évaluation

Cette section du rapport décrit la méthode d'évaluation utilisée.

3.1 Structure de l'évaluation et méthodes utilisées

La conception de l'évaluation se fonde sur les constatations d'une évaluation de l'évaluabilité, qui constituait la première étape de la présente évaluation. L'évaluation de l'évaluabilité consistait en un examen préliminaire et en une évaluation des documents disponibles et des données administratives.

La conception de l'évaluation et la matrice d'évaluation (Annexe A) ont été élaborées à partir de l'évaluation de l'évaluabilité. La matrice d'évaluation aborde 10 questions clés de même qu'un certain nombre de sous-questions en lien avec la pertinence et le rendement du programme (efficacité, efficience et économie), le tout conformément à la Politique sur l'évaluation de 2009 du Conseil du Trésor.

L'évaluation a nécessité l'utilisation de plusieurs méthodes de collecte de données. Certaines de ces méthodes, en particulier l'enquête auprès des parties intéressées, les entrevues auprès d'intervenants clés (à l'externe), les études de cas et l'examen des données administratives ont été conçues afin de recueillir également des renseignements pour une des deux ou les deux autres évaluations en cours relativement à d'autres programmes de réglementation de la Direction générale des produits de santé et des aliments, soit le Programme de médicaments pour usage humain et le Programme des matériels médicaux.

Examen de la littérature. L'examen de la littérature concernait les questions de l'évaluation liées à la pertinence du programme, aux résultats à long terme et aux autres approches possibles. Dans le cadre de l'examen, de la littérature évaluée par les pairs (c'est-à-dire par des scientifiques et des universitaires) ainsi que de la littérature grise ont été utilisées. La littérature a été trouvée au moyen de recherches en ligne.

Étude des documents. L'étude des documents s'étendait à toutes les questions de l'évaluation pour lesquelles des documents étaient disponibles. Les documents étudiés étaient des documents de l'État, principalement des documents produits par Santé Canada et liés à la planification, à la gestion et aux activités continues du PPB. Plusieurs milliers de documents ont été étudiés dans le cadre des évaluations.

Examen de données administratives. L'examen des données administratives était lié aux questions de l'évaluation relatives aux résultats du programme. L'examen a pris en compte des données produites par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, la Direction des produits thérapeutiques, la Direction des produits de santé commercialisés et l'Inspectorat. Même si, en théorie, l'étude des documents et celle des données administratives constituaient deux méthodes de collecte de données distinctes, dans les faits, ces examens représentaient deux aspects d'une même tâche, puisque la majorité des données administratives se trouvaient dans les documents de programme.

Afin de faciliter l'examen de la littérature, des documents et des données administratives, une bibliothèque comprenant environ 3 500 documents individuels, sources de données administratives ou articles scientifiques a été créée. Les éléments examinés durant l'évaluation étaient divisés comme suit : environ 1 650 étaient des documents, 980, des pages Web et 570, des articles de journaux. Le reste des éléments provenaient de diverses autres sources⁷.

Études de cas. Trois études de cas ont été menées afin de soutenir l'évaluation du PPB. Celles-ci portaient principalement sur les thérapies génétiques, les produits biologiques ultérieurs et la contamination des produits biologiques. En outre, une autre étude de cas a permis d'examiner la détection et l'évaluation des signaux par Santé Canada, ainsi que les activités de gestion des risques du Ministère en ce qui concerne les produits biologiques et pharmaceutiques. Cette étude a été utilisée pour l'évaluation des deux programmes. Enfin, dans le cadre de l'évaluation du Programme de médicaments pour usage humain, une étude de cas liée à l'approche de Santé Canada pour ce qui touche aux essais cliniques a été effectuée. Même si elle a été menée dans le contexte de l'évaluation de ce programme, elle a aussi servi pour l'évaluation du PPB, car le même cadre de réglementation s'applique pour les deux programmes.

Enquête auprès de l'industrie. L'enquête bilingue auprès de l'industrie a été faite en ligne et concernait surtout les questions de l'évaluation en lien avec les résultats. En raison des directives de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada concernant les recherches et les enquêtes sur l'opinion publique, il n'a été permis de communiquer qu'avec les personnes ayant déjà été en lien avec Santé Canada pour des raisons associées au PPB. Au départ, l'enquête devait s'adresser à tous les fabricants actuellement autorisés à produire des produits biologiques au Canada (ce qui représentait l'approche utilisée pour l'évaluation du Programme des matériels médicaux). Cependant, l'échantillon a été constitué par Santé Canada à partir de la base de données du Système de gestion de l'information sur les intervenants (SGII) et de la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) du Ministère.

⁷ Étant donné que de nombreuses sources étaient communes au PPB et au Programme des médicaments pour usage humain, une seule bibliothèque a été créée au moyen d'un logiciel de gestion des références bibliographiques.

Après nettoyage, l'échantillon final pour l'enquête relative aux produits biologiques était composé de 227 fabricants produisant tous les types de produits biologiques et possiblement d'autres produits, par exemple des médicaments pour usage humain.

L'enquête menée auprès de l'industrie des produits biologiques a permis d'obtenir 19 réponses, ce qui représente un pourcentage de réponses de 10,3 %⁸. Même si un taux de 10 % n'est pas rare dans le cas d'enquêtes en ligne auprès de l'industrie, le taux de réponses est tout de même en deçà des résultats escomptés, ce qui pourrait être attribuable au fait qu'aucune communication initiale n'avait été envoyée par Santé Canada aux répondants potentiels. L'invitation relative à la participation à l'enquête a plutôt été envoyée par une société d'experts-conseils.

Enquête auprès d'autres parties intéressées. Une enquête bilingue en ligne a également été utilisée afin de joindre des utilisateurs de produits biologiques, dont des professionnels de la santé et des organisations de patients ou de consommateurs. L'enquête s'adressait aussi aux utilisateurs de médicaments pharmaceutiques et biologiques pour usage humain et de matériels médicaux afin d'appuyer les autres évaluations en cours en ce qui concerne les activités de réglementation de Santé Canada dans ces domaines. Plus spécifiquement, en ce qui concerne la présente évaluation, l'enquête avait pour but d'obtenir de l'information relative à l'incidence de la communication et des activités de consultation de Santé Canada sur la connaissance et la compréhension des parties intéressées relativement aux risques associés aux produits thérapeutiques, de même que de recueillir des renseignements à propos de l'influence de ces activités sur l'utilisation des produits en question par les parties intéressées.

Comme pour l'enquête auprès de l'industrie, l'échantillon de cette enquête devait se limiter aux personnes ayant déjà été en lien avec Santé Canada. Les responsables de l'évaluation ont donc demandé d'avoir accès à la liste des personnes inscrites à MedEffet, plus précisément aux plus de 20 000 abonnés à l'avis électronique MedEffet. Toutefois, pour diverses raisons, notamment le respect des renseignements personnels, le risque que la communication de la liste à des fins d'enquête mène au désabonnement de certaines personnes et le fait que de nombreux abonnés ne font pas partie du groupe cible de l'enquête (p. ex. des employés de Santé Canada ou des professionnels de la santé et des consommateurs résidant à l'extérieur du Canada), il n'a pas été possible d'avoir accès à la liste.

Néanmoins, aux fins de l'enquête, Santé Canada a fourni une liste de parties intéressées ciblées au moyen de la base de données du système de gestion des informations et des intervenants. Après nettoyage, l'échantillon final comprenait 651 participants potentiels.

Le questionnaire présenté était divisé en sections traitant de divers sujets, soit les matériels médicaux, les médicaments pharmaceutiques et les produits biologiques. Un total de 16 parties intéressées ont répondu à l'enquête, ce qui correspond à un pourcentage de réponses de 2,6 %⁹. De celles-ci, 11 personnes (soit 1,7 % des répondants potentiels) ont complété la section concernant les produits biologiques. Il est difficile de savoir pourquoi le taux de réponses a été si faible, mais cela pourrait notamment être attribuable au fait que Santé Canada n'a pas communiqué au préalable avec les participants potentiels.

⁸ Calculé à partir de 185 adresses de courriel valides.

⁹ Calculé à partir de 622 adresses de courriel valides.

Groupe de discussion composé de représentants des établissements de CTO.

Dans le cadre de l'évaluation du PPB, un groupe de discussion composé de représentants des établissements de CTO a été formé pour discuter de l'évolution de la situation des établissements de CTO depuis l'entrée en vigueur du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation en 2007. On a recruté les participants à partir d'une liste fournie par Santé Canada comprenant tous les établissements de CTO agréés au Canada. Des efforts ont été déployés pour obtenir la participation d'établissements de toutes les régions du Canada; des activités de recrutement se sont déroulées dans chaque région jusqu'à ce que le nombre total maximal de participants (n=10) ait été atteint. Au total, neuf représentants de ces établissements ont participé au groupe de discussion. Tous les participants ont reçu une rétribution, ce qui a contribué à limiter le coût de renonciation associé à leur participation durant les heures normales de bureau. Par ailleurs, les discussions se faisaient par téléphone.

Entrevues auprès d'intervenants clés (à l'externe). Les entrevues auprès d'intervenants clés (à l'externe) portaient principalement sur les questions de l'évaluation liées à la mise en œuvre du programme et à son efficacité. Les questions d'entrevue concernaient surtout les matériels médicaux, les médicaments pharmaceutiques et les produits biologiques, et ce, dans le but d'appuyer les trois évaluations en cours et d'éviter de surcharger les intervenants clés en leur demandant de participer à de multiples entrevues. Les intervenants interrogés étaient notamment des représentants de l'industrie, des chercheurs et des universitaires, des patients et des organismes de consommateurs, des fournisseurs de soins de santé, des associations professionnelles et des informateurs clés provenant de l'étranger.

Au total, 93 intervenants clés potentiels ont été ciblés et 53 d'entre eux ont participé à une entrevue ou ont répondu par écrit aux questions d'entrevue. De ces 53 intervenants, 18 ont fait des observations concernant les produits biologiques. Les entrevues ont été faites par téléphone dans la langue officielle préférée de chacun des intervenants. Par souci d'exactitude, elles ont été enregistrées, et les notes ont été envoyées aux intervenants afin d'être révisées et approuvées. Les intervenants clés ont été assurés de l'anonymat de leurs réponses.

Entrevues auprès d'intervenants clés (à l'interne). Les entrevues auprès d'intervenants clés à l'interne ont été réalisées après la présentation d'une ébauche de rapport d'évaluation; l'objectif de ces entrevues était de permettre à des représentants du PPB de clarifier certains éléments et, dans la mesure du possible, de combler les lacunes au niveau de l'information. Au total, 19 personnes représentant la DPBTG, la DPSC et l'Inspectorat ont été interviewées en combinant des entrevues individuelles et de groupe. Comme pour les entrevues à l'externe, les entrevues à l'interne ont été enregistrées par souci d'exactitude; les notes ont été envoyées aux intervenants clés à des fins de révision et d'approbation. Le rapport provisoire a été révisé en fonction des commentaires écrits reçus du PPB et de l'information tirée des entrevues et des discussions.

3.2 Production de rapports

Pour la préparation du rapport final, des données provenant de toutes les sources ont été intégrées ou triangulées afin d'obtenir les constatations d'ensemble de l'évaluation. La triangulation désigne un processus comparant les réponses aux questions de recherche obtenues par différentes

méthodes de collecte de données. Lorsque des méthodes différentes donnent des résultats semblables, la validité de ces constatations est considérée comme supérieure, ce qui justifie une confiance accrue envers les résultats.

3.3 Limites de la méthodologie et stratégies d'atténuation

En ce qui concerne la méthodologie, de nombreuses limites sont à noter. Premièrement, étant donné la vaste portée et la complexité de la question, les examens des documents et de la littérature étaient tous deux limités par le temps et les ressources disponibles pour les effectuer. De surcroît, l'examen des documents s'est limité à ceux fournis par Santé Canada ainsi qu'à ceux qui sont accessibles au public. On a pu atténuer ces limites en utilisant de multiples sources de données, lorsque cela était possible, pour tirer des conclusions de l'évaluation.

En outre, la façon de constituer l'échantillon de l'enquête auprès des parties intéressées représente une autre des limites de la méthodologie. L'échantillon était petit, surtout en comparaison du bassin total de fournisseurs de soins de santé et de patients, ou consommateurs. Plus encore, pour des raisons qui demeurent légèrement nébuleuses, le pourcentage de réponses à l'enquête a été très faible (2,6 %) et seulement 11 parties intéressées ont complété la section correspondant aux produits biologiques. Même si l'utilisation de la liste de MedEffet n'avait peut-être pas permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé, elle aurait, au moins, pu augmenter le nombre de réponses à un niveau jugé suffisant. Ainsi, cela aurait permis d'obtenir des données relatives aux questions portant sur les résultats en lien avec l'incidence de la communication des risques par Santé Canada sur la connaissance, la compréhension et le comportement des parties intéressées¹⁰. En l'absence de données d'enquête, très peu de renseignements permettent de soutenir les conclusions relatives à ces questions. En fin de compte, aucune stratégie satisfaisante n'a été mise en œuvre pour atténuer cette limite; l'évaluation a dû compter sur des recherches sur l'opinion publique plutôt dépassées. Il est important de noter que Santé Canada ne recueille pas sur une base régulière ce genre d'information et que l'enquête auprès des parties intéressées avait d'abord pour but d'atténuer et de combler cette lacune.

Tout comme pour l'enquête auprès des parties intéressées, celle auprès de l'industrie était limitée par la petitesse de son échantillon composé à partir de la population de fabricants au Canada de même que par son caractère peu représentatif, en plus d'être limitée par un faible taux de réponses. Pour atténuer cette limite, les résultats de l'enquête sont utilisés de façon prudente tout au long du rapport et sont surtout traités comme des renseignements qualitatifs.

¹⁰ Cela dit, même si la liste de MedEffet avait été utilisée, les renseignements recueillis n'auraient quand même pas été représentatifs de l'avis des parties intéressées en général au Canada. En effet, les opinions et renseignements recueillis auraient reflété ceux d'un groupe de parties intéressées recevant fréquemment des communications de Santé Canada.

En ce qui a trait aux entrevues auprès d'intervenants clés à l'externe, bon nombre des personnes qui avaient choisi de ne pas participer (un peu plus de 40 %) ont expliqué qu'elles ne connaissaient pas suffisamment le Programme pour pouvoir donner des réponses significatives. Il n'est pas possible de savoir si les résultats des entrevues auraient été très différents avec la participation de ces personnes. Comme pour toutes les autres données provenant des enquêtes, les résultats des entrevues ne sont pas représentatifs de l'opinion des intervenants en général; ils sont limités par le biais d'auto-sélection. La même limite s'applique aux conclusions tirées du groupe de discussion composé de représentants d'établissements de CTO. Pour atténuer cette limite, dans la mesure du possible, l'information tirée des entrevues auprès d'intervenants clés a été validée à l'aide d'autres sources de données.

Finalement, des entrevues auprès de représentants du Programme ont été réalisées une fois l'ébauche du rapport final préparé. Pour l'évaluation, il aurait été avantageux de pouvoir compter sur un plus grand nombre d'entrevues auprès de représentants du Programme menées plus tôt dans le processus.

4.0 Résultats – pertinence

Cette section du rapport présente les résultats de l'évaluation sur la pertinence.

4.1 Besoin continu

Il est nécessaire que Santé Canada continue d'assurer une surveillance pour contribuer à protéger la santé et la sécurité de la population canadienne. L'utilisation de produits biologiques est à la hausse; la population canadienne est donc plus exposée aux risques ainsi qu'aux avantages de ces produits. Le rôle de Santé Canada va dans le même sens que les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral et de Santé Canada.

L'évaluation a permis de confirmer un besoin continu relativement à la surveillance de l'État en matière de produits biologiques afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Puisque l'utilisation de ces produits s'accroît en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population et de l'augmentation de leur commercialisation, de plus en plus de Canadiens seront exposés aux risques et aux avantages de ces produits, d'où la nécessité d'une surveillance continue par Santé Canada pour gérer ces risques. En outre, certaines tendances, comme l'émergence des produits mixtes et de la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement, créent des incertitudes qui confirment la nécessité, pour l'État, d'intervenir afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens.

4.1.1 Tendances relatives à l'utilisation de produits biologiques

Les produits biologiques contribuent grandement à la santé des Canadiens et représentent un volet important du système de santé canadien. Dans les faits, l'utilisation de produits biologiques augmente depuis quelques années en raison d'un certain nombre de facteurs. Alors qu'elle a connu un « gouffre en matière de brevets », qui réfère à la perte de la protection conférée par un

brevet pour plusieurs de ses produits de marque les plus vendus, l'industrie pharmaceutique a réagi de deux façons. Tout d'abord, elle a cherché à élargir la protection par brevet pour les produits existants et à développer de nouveaux médicaments pharmaceutiques semblables à des produits déjà sur le marché (Ferguson et Lybecker, 2012).

Deuxièmement, l'industrie s'est tournée vers le développement de produits coûteux, surtout des produits biologiques, pour traiter des problèmes de santé plus rares. En effet, on utilise souvent des produits biologiques dans le traitement de maladies rares. Selon la définition utilisée par Santé Canada, une maladie rare est une affection qui met la vie en danger, est très invalidante ou est grave ou chronique et touche seulement un très petit nombre de patients. Les médicaments utilisés pour traiter des maladies de cette nature sont appelés médicaments orphelins¹¹. Les activités de développement de médicaments orphelins se déroulent surtout dans l'industrie des produits biologiques; une source évalue que les produits biologiques représentaient environ 60 % du marché mondial des médicaments orphelins en 2006 et que plus de 50 % des principaux médicaments orphelins étaient des produits biologiques (Ariyanchira, 2008).

Parallèlement, alors que bon nombre de produits biologiques sont utilisés pour traiter des maladies rares et des problèmes de santé moins courants, il est important de noter que l'un des principaux éléments contribuant à la croissance rapide des produits biologiques a été la hausse des approbations de médicaments issus de la biotechnologie pour traiter des problèmes chroniques plus courants, comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les troubles digestifs et l'asthme (Cohen, Morrow et Penna, 2006). Parmi les autres moteurs de croissance du secteur des produits biologiques, on trouve la plus grande disponibilité des cibles pour les agents biologiques, une hausse accrue des médicaments approuvés et des directives plus larges pour les médicaments approuvés (Cohen et coll., 2006). À l'heure actuelle, les produits biologiques sont utilisés dans le traitement d'un large éventail d'affections courantes, surtout le cancer, le sida et le VIH, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, l'anémie, l'hépatite C, les transplantations et les complications causées par des hormones de croissance humaines (Cohen et coll., 2006).

Au Canada, bien que certains produits biologiques soient utilisés depuis de nombreuses années, les produits biologiques créés grâce à la biotechnologie ont rapidement acquis une reconnaissance sur le marché. Comme le montre le Tableau 2, certains de ces produits biologiques sont actuellement parmi les médicaments les plus vendus au pays. En 2012, quatre des cinq médicaments les plus vendus au Canada, et cinq des dix principaux, étaient des produits biologiques (Remicade, Enbrel, Humira, Lucentis et Rituxan). Il est important de noter que les produits biologiques sont coûteux par comparaison avec les produits pharmaceutiques – en 2012, neuf des onze médicaments les plus coûteux aux États-Unis étaient des produits biologiques (Skerrett, 2012) – en raison des investissements majeurs dans les programmes d'infrastructure et d'essais cliniques nécessaires à leur production (Scott, 2012). À la lumière du coût élevé des produits biologiques et des conséquences possibles pour les consommateurs et les organismes payeurs, la question du rapport coût-efficacité des produits biologiques fait toujours l'objet de discussions et d'analyses (Sheridan et Katsnelson, 2005; van der Velde et coll., 2011).

¹¹ Santé Canada précise qu'en raison de la taille restreinte de la population de patients, il est scientifiquement difficile et souvent commercialement peu réalisable pour les entreprises pharmaceutiques de mettre au point et de commercialiser des médicaments orphelins, d'où la nécessité d'établir des règles relatives à la mise au point, à l'évaluation et à l'homologation de ces médicaments. (Santé Canada, 2013m).

Tableau 2 : Médicaments les plus vendus au Canada, 2012 (produits biologiques en gras)

Rang	Nom du produit	Sous-classe thérapeutique	Ventes totales (en M\$)	Croissance par rapport à 2012 (%)	Société
1	Remicade	Antiarthritique	564,84	2,6	Schering
2	Crestor	Hypocholestérolémiant	411,6	1,9	AstraZeneca
3	Humira	Antiarthritique	373,5	1,7	Nycomed
4	Enbrel	Antiarthritique	315,8	1,4	Amgen
5	Lucentis	Perte de vision	286,4	1,4	Novartis
6	Lyrica	Troubles convulsifs	235,8	1,1	Pfizer
7	Cipralex	Antidépresseur	215,2	1,0	Purdue
8	Nexium	Agent antiacide	210,1	1,0	Astrazeneca
9	Advair	Traitement contre l'asthme	203,9	0,9	Abbott
10	Rituxan	Traitement de maladies auto-immunes	200,0	0,9	Roche

Source : (Industrie Canada, 2012)

Plusieurs autres tendances dans l'industrie sont également dignes de mention. En outre, de nouvelles classes de médicaments biologiques commencent à émerger. Il s'agit notamment des produits biologiques de deuxième génération, ou produits bio-supérieurs, qui ont été structurellement ou fonctionnellement modifiés pour atteindre une performance clinique améliorée ou différente; des produits biologiques d'imitation ou non innovateurs, qui ont été développés de façon indépendante et peuvent ne pas avoir été comparés directement aux produits autorisés; des produits biologiques ultérieurs (PBU), également connus sous le nom de produits biosimilaires, qui diffèrent des produits biologiques non innovateurs en ce qu'ils sont officiellement comparés à des produits déjà autorisés (Weise et coll., 2011, p. 691). Comme la protection par brevet de nombreux médicaments biologiques touche à sa fin, un nouvel enjeu clé pour les organismes de réglementation consiste à gérer l'approbation et le remboursement de ces classes de médicaments biologiques.

De même, l'émergence des produits mixtes crée des défis pour les organismes de réglementation du monde entier. Les nouvelles technologies médicales, notamment dans la médecine régénérative, peuvent combiner les produits biologiques et les dispositifs de plusieurs façons complexes (Lee, 2010; von Tigerstrom, 2012). D'un point de vue réglementaire, cela complique le choix des règlements régissant le produit en question ou des organismes de réglementation ayant autorité sur les essais, l'approbation et l'utilisation de ce produit. Enfin, la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement des produits thérapeutiques crée des défis pour les organismes de réglementation nationaux en matière de gestion des risques dans différents aspects du processus de fabrication et du cycle de vie du produit et met une pression supplémentaire pour une plus grande harmonisation des approches réglementaires.

4.1.2 Risques associés aux produits biologiques

Une variété de risques pour la santé et la sécurité humaines sont associés à l'utilisation des produits biologiques, ce qui implique qu'un certain degré de surveillance réglementaire est nécessaire afin de gérer ces risques.

Risques associés à la compréhension incomplète de l'effet d'un produit sur la santé humaine

Malgré les processus d'approbation préalable à la mise en marché institués au Canada et dans d'autres pays depuis les années 1960, les préoccupations en matière de sécurité entraînent périodiquement le retrait du marché de produits approuvés. Depuis 2004, au Canada, 28 médicaments pharmaceutiques et biologiques à usage humain de marque déposée et générique (comprenant 22 ingrédients actifs) ont été inactivés par le fabricant pour des raisons de sécurité (Santé Canada, 2013e). Parmi ceux-ci, on comptait deux produits biologiques (Raptiva et Xigris).

Les médicaments et thérapies biologiques ont été rattachés à une variété d'effets indésirables sur la santé humaine. Par exemple, les médicaments biologiques incorporant des anticorps monoclonaux ont été liés à la maladie sérique, au syndrome de lyse tumorale, au syndrome de relargage de cytokines, à un risque accru d'infection, à des désordres plaquettaires, à des troubles thrombotiques, aux maladies auto-immunes, au cancer, à la dermatite et à la dysfonction cardiaque (Hansel, Kropshofer, Singer, Mitchell et George, 2010).

Parallèlement, la conception de thérapies biologiques, comme la thérapie cellulaire et génique, comporte aussi certains risques. Il peut s'agir de réactions auto-immunes, de la transmission de maladies infectieuses, de l'introduction d'agents adventices et de l'altération des caractéristiques biologiques des cellules, causant des transformations malignes des cellules qui donnent lieu à la formation de tumeurs. Le Canada a récemment accordé un avis de conformité avec conditions (AC-C) pour l'utilisation du Prochymal chez les patients pédiatriques atteints de la maladie du greffon contre l'hôte qui ne répondent pas aux stéroïdes (Clarke, 2012), ce qui en fait le premier pays à approuver une thérapie par les cellules souches, tandis que l'UE est récemment devenue la première administration à approuver une thérapie génique par l'octroi d'une autorisation de commercialisation du Glybera pour le traitement de la carence en lipoprotéine lipase (LPL) (Grogan, 2012)¹².

Dans le cas des médicaments orphelins comme le Prochymal et le Glybera – dont bon nombre sont des produits biologiques conformément à ce qui a déjà été noté – il y a plus de chances que des produits soient approuvés en invoquant le motif de la compréhension incomplète de leur profil d'innocuité. Cela s'explique par le fait que, en raison de la petite taille de la population de patients, les essais cliniques risquent davantage d'être réalisés auprès de groupes de patients relativement petits. Par conséquent, les essais cliniques ne pourront pas toujours donner une compréhension complète des effets de ces produits sur la santé humaine, surtout à long terme. Cela témoigne de la nécessité d'assurer une surveillance continue des individus traités à l'aide de

¹² La carence en LPL est une carence autosomique récessive rare d'un seul gène causant l'accumulation de lipoprotéines dans la paroi intestinale, ce qui entraîne de nombreuses complications, comme la pancréatite, qui peuvent être mortelles (Flemming, 2012).

produits biologiques et de réaliser une analyse des données sur l'innocuité à long terme. Dans le cas des produits biologiques qui sont sur le marché depuis un certain nombre d'années, des données sur l'innocuité à long terme commencent à apparaître et sont analysées pour déterminer les effets d'une exposition prolongée à ces produits (Horton, Nam et Buch, 2012; Panchal, Coope, McKenna et Alexandroff, 2014).

Risques associés à la fabrication et à la distribution

Des possibilités de contamination peuvent survenir lors de la fabrication et de la distribution des produits si des mesures appropriées de contrôle de la qualité, comme la conformité aux bonnes pratiques de fabrication, ne sont pas prises. La contamination peut se produire en raison de l'exposition involontaire à des composants physiques, chimiques ou microbiens ou à d'autres contaminants lors de la fabrication ou de la distribution des produits. En outre, la sensibilité environnementale de certains médicaments biologiques les rend particulièrement vulnérables à la dégradation physique et chimique à la suite de mauvaises pratiques de fabrication et de distribution ou du détournement délibéré de la chaîne d'approvisionnement. Les produits touchés par la dégradation peuvent présenter une efficacité réduite ainsi que des risques importants pour la sécurité de l'utilisateur final.

La contrefaçon de produits biologiques – soit la substitution délibérée de produits intermédiaires en vrac (PIV) ou d'excipients avec d'autres substances susceptibles de causer des dommages graves à l'utilisateur final – ne semble pas être un problème significatif pour le moment¹³. Cependant, en 2008, dans un exemple de grande envergure, des centaines d'effets indésirables et de décès potentiels résultant de réactions de type allergique et d'hypotension chez des patients américains sous dialyse ont finalement été attribués à la falsification en Chine d'un anticoagulant, l'héparine (un produit biologique, bien que réglementé comme un produit pharmaceutique à l'époque), avec du sulfate de chondroïtine persulfaté, un matériau synthétique ayant des propriétés chimiques similaires à l'héparine, mais qui coûte cent fois moins cher (Groupe Pew Health, 2011, p. 16 à 20).

Pendant l'incident de l'héparine, les laboratoires de la DPBTG ont joué un rôle clé au niveau de la détermination de la nature de la contamination de l'héparine. Entre le 19 mars et le 15 mai 2008, les laboratoires de la DPBTG ont testé 168 lots de produits d'héparine sodique et d'héparine de faible masse moléculaire provenant de plusieurs fabricants, ce qui a nécessité environ 60 jours (à un ETP) pour les étapes de la préparation des échantillons et de la collecte de données ainsi que de l'analyse et de la préparation des données. De plus, des analyses d'héparine et de chondroïtine A et C achetées de Sigma-Aldrich ont été réalisées (Santé Canada, 2013b, 2013c). Le 19 mars 2008, Santé Canada a été informé par la FDA que le contaminant de l'héparine était du sulfate de chondroïtine persulfaté; le lendemain, les laboratoires de la DPBTG ont identifié la présence de cette même substance dans le produit fabriqué par B. Braun Medical Inc. Le même jour, Santé Canada a publié un avis à cet effet et a fait part de son intention de travailler avec le fabricant pour retirer le produit concerné du marché canadien (Santé Canada, 2008a). Le rappel volontaire a commencé le 21 mars 2008.

¹³ En 2010-2011 et en 2011-2012, le Programme national de l'intégrité frontalière n'a trouvé aucun cas de produits contrefaits parmi les envois inspectés de médicaments biologiques. Voir la section 6.4 pour plus de renseignements.

Santé Canada note que, en plus de causer des préjudices directs en raison d'ingrédients contaminés ou de qualité inférieure, les produits de mauvaise qualité ou contrefaits peuvent ne pas avoir l'effet thérapeutique souhaité, entraînant un préjudice ou de l'inconfort au patient. En outre, les ingrédients ou produits de santé de mauvaise qualité pourraient entraîner une résistance aux médicaments ou créer des pénuries s'ils font l'objet d'un rappel (Santé Canada, 2012c).

Risques associés à la transmission de maladies infectieuses

Certains produits biologiques, dont le sang et les composants du sang ainsi que les tissus et les organes destinés à la transplantation, présente un risque de transmission de maladies infectieuses. Le sang et les composants du sang sont utilisés à différentes fins au Canada, notamment pour traiter des blessures et des maladies (p. ex. cancer et maladies du sang) et pour faciliter des interventions médicales (p. ex. chirurgies de remplacement de la hanche et transplantation). Selon une recherche sur l'opinion publique, un peu plus de la moitié (52 %) des Canadiens mentionnent qu'ils ont déjà eu besoin de sang ou de composants du sang ou qu'un membre de leur famille en a déjà eu besoin pour une chirurgie ou un traitement médical (CBS, 2012b).

Le sang et les composants du sang présentent un risque potentiel de transmission de maladies infectieuses, comme le VIH, l'hépatite C, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCIJ) et le virus du Nil occidental, entre autres. Par exemple, la tragédie du sang contaminé au Canada a fait en sorte qu'environ 1 000 receveurs de sang ont contracté le VIH, auxquels s'ajoutent 30 000 receveurs infectés par l'hépatite C. Par la suite, la Commission Krever a examiné la sécurité de l'approvisionnement en sang au Canada et a formulé de nombreuses recommandations pour améliorer le système sanguin (Krever, 1997). Pour faire suite à la Commission Krever, Santé Canada a apporté des modifications majeures au système de réglementation du sang; ces changements sont décrits en détail plus loin dans le présent rapport. Des représentants de Santé Canada ont indiqué que la surveillance réglementaire actuelle a fait en sorte qu'il n'y a eu pratiquement aucune transmission de maladie par des produits plasmatiques dans les 25 dernières années.

Des événements récents ont relancé le débat sur le système du sang au Canada. En particulier, la demande faite à Santé Canada par une société à but lucratif, Canadian Plasma Ressources, pour obtenir un permis permettant de recueillir du plasma de donneurs rémunérés a soulevé des inquiétudes parmi les intervenants à l'effet que la rémunération des dons de sang pourrait introduire un risque dans le système en encourageant les groupes à faible revenu et présentant des risques élevés à « vendre » leur plasma. Des préoccupations ont également été soulevées à l'effet que l'introduction d'entreprises à but lucratif dans le système de collecte de sang risque de favoriser les aspects commerciaux par rapport à la sûreté et au bien-être des Canadiens. Au cours des consultations avec les intervenants en avril 2013, Santé Canada a répondu à ces inquiétudes en indiquant que les produits plasmatiques offerts aux patients canadiens ont été fabriqués pendant des décennies à l'aide de plasma de donneurs rémunérés; que depuis l'introduction de pratiques de fabrication modernes il y a plus de 25 ans, aucun cas de transmission de l'hépatite B, de l'hépatite C ou du VIH associée à un produit plasmatique n'a été recensé; qu'il existe des règlements sévères pour l'évaluation initiale et l'examen des donneurs, quelle que soit la provenance du plasma et que les donneurs aient été rémunérés ou non; que des règlements très sévères existent pour la délivrance de licences aux centres de collecte du plasma (DGPSA, 2013).

Par ailleurs, la transplantation d'organes et de tissus comporte un risque potentiel de transmission de maladies infectieuses. De nombreuses maladies, dont la vMCJ et le virus du Nil occidental, peuvent être transmises par les tissus et organes implantés (Greenwald, Kuehnert et Fishman, 2012; OMS, 2010).

Risques associés à la pénurie de produits biologiques

La pénurie de médicaments au Canada est un problème émergent apparu dans les dernières années (Duffin, 2012; HESA, 2012; Labrie, 2012) qui a une incidence à la fois sur les produits pharmaceutiques et les produits biologiques à usage humain. De nombreuses causes peuvent expliquer les pénuries de médicaments, dont des problèmes de qualité à l'étape de la fabrication, une hausse de la demande mondiale, le regroupement des procédés de production dans un moins grand nombre de sites et des motifs économiques (Gray et Manasse, 2012). Des problèmes de qualité à l'étape de la fabrication, par exemple, ont expliqué des pénuries de produits fabriqués par un nombre limité de fournisseurs, notamment le vaccin contre la grippe (Gray et Manasse, 2012). Par ailleurs, en 2009-2010, une pénurie mondiale d'isotopes radioactifs avait été causée par l'arrêt du réacteur national de recherche universel des laboratoires de Chalk River d'Énergie atomique du Canada limitée.

Il faut également composer avec une pénurie de tissus et d'organes destinés à la transplantation à l'échelle nationale, qui s'explique principalement par le manque de dons. Il est bien connu que l'on manque continuellement de tissus et d'organes en demande au Canada (CBS, 2011; Peters, 2011; Shemie, Hornby, Chandler, Nickerson et Burkell, 2011, p. 2085).

Chez les patients et les consommateurs, les conséquences possibles des pénuries nationales de produits biologiques peuvent inclure un plus grand recours à des solutions de rechange inadéquates et un retard dans les procédures médicales. Des centaines de Canadiens meurent chaque année alors qu'ils attendent une transplantation d'organe; ce fut le cas de 285 patients en 2011 seulement (ICIS, 2012). La pénurie de tissus et d'organes en demande oblige à se tourner vers des solutions de rechange sous-optimales ou à importer des organes (CBS, 2011, p. 22). Ces pénuries incitent également les patients désespérés à tenter le tourisme médical (CBS, 2011, p. 160) qui, en plus d'avoir des répercussions sur le plan de l'éthique, comporte ses propres risques¹⁴. Bien sûr, pour ce qui est des pénuries de vaccins, les individus en santé deviennent plus à risque de contracter une maladie pouvant être prévenue par la vaccination.

Si l'on se fie à la discussion qui précède sur les risques associés à l'utilisation de produits biologiques ainsi que sur les tendances et les développements actuels dans l'industrie, il est nécessaire que le gouvernement continue d'assurer une surveillance de ces produits pour pouvoir aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens.

¹⁴ Par exemple, Prasad, Shukla, Huang, D'A Honey et Zaltzman (2006) ont constaté que, sur 20 patients canadiens ayant reçu une transplantation de rein à l'étranger, 52 % ont développé de graves infections postérieures à la transplantation, y compris la tuberculose active chez 14 % de ceux-ci; de plus, on a établi que le taux de survie du greffon et du patient était considérablement plus bas que chez les patients ayant subi une transplantation au Canada.

4.2 Concordance avec les priorités fédérales

Le PPB est conforme aux priorités fédérales qui visent à améliorer la sécurité des produits de santé par la modernisation de la réglementation.

L'évaluation a révélé que le PPB était en harmonie avec les priorités fédérales. Dans la dernière décennie, le gouvernement fédéral a affecté des ressources considérables afin d'élargir la portée d'initiatives visant à améliorer la sécurité des produits de santé, y compris les produits biologiques, grâce à la modernisation du cadre de réglementation de ces produits. L'objectif de cette modernisation est d'aider à assurer à la population canadienne un accès rapide et continu à des produits de santé sécuritaires et efficaces, et ce, malgré les nombreux problèmes de taille du système de réglementation actuel. Parmi ces problèmes, Santé Canada dénote : des outils de réglementation désuets; l'incapacité actuelle du système à envisager un produit durant tout son cycle de vie – de sa découverte jusqu'à l'examen de ses avantages et de ses risques tangibles –; les effets engendrés par les changements scientifiques et technologiques; la mondialisation du marché; un public plus informé et engagé; et des ressources insuffisantes pour l'efficacité et la viabilité à long terme (DGPSA, 2007a).

Les plans de la Direction générale pour l'amélioration du système de réglementation ont d'abord été formulés dans le Plan de renouveau 2007 (DGPSA, 2007a). Ce plan décrit les objectifs généraux de ce renouveau, qui comprennent les actions suivantes :

- adopter une approche axée sur le cycle de vie ou l'homologation progressive des produits de santé, c'est-à-dire une approche de réglementation qui tient compte de tous les stades de l'élaboration des produits qui permet d'évaluer la qualité, les avantages, l'innocuité et la sûreté des produits de santé avant et après leur introduction sur le marché;
- implanter des mesures réglementaires proportionnelles aux risques;
- renforcer la surveillance, la conformité et l'application de la réglementation après la mise en marché;
- collaborer avec les homologues étrangers et s'en inspirer;
- accroître la transparence et l'ouverture;
- appuyer la réglementation sur des preuves scientifiques;
- assurer la viabilité du cadre de réglementation.

L'administration fédérale a pris plusieurs mesures importantes qui correspondent clairement aux objectifs de modernisation du système de réglementation. Une portion du financement de ces initiatives a été affectée au Programme des produits biologiques pour que celui-ci mène des activités pertinentes. En 2003-2004, dans le cadre de la Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT), le gouvernement fédéral s'est engagé à verser 190 millions de dollars sur cinq ans pour « accélérer les méthodes de réglementation de Santé Canada en ce qui touche les médicaments pour usage humain » (ministère des Finances, 2003). Une des grandes préoccupations de la SAPT était de rendre le processus décisionnel du système de réglementation plus efficace, rapide et transparent.

En 2006, l'administration fédérale a alloué 172,5 millions de dollars sur une période de cinq ans à l'Initiative sur l'innocuité des produits thérapeutiques. Cette initiative visait principalement les processus de sécurité des produits thérapeutiques après la mise en marché. De plus, Santé Canada a reçu le mandat d'établir des cadres de réglementation innovateurs pour le sang et pour la sécurité des CTO.

Plus récemment, le budget de 2008 consacrait 489,4 millions de dollars au Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation (PASPAC) pour aider à s'assurer que les produits alimentaires et de consommation utilisés par les Canadiens sont sécuritaires et bons pour la santé (Santé Canada, 2008b). Le PASPAC est une initiative horizontale avec la participation de Santé Canada, de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Son principal objectif est de moderniser le système de réglementation et de gestion de la sécurité des produits alimentaires, de santé et de consommation au Canada. À long terme, le PASPAC vise une *sécurité accrue des produits de santé sur le marché*.

En 2008, le gouvernement du Canada a adopté une mesure législative complète (projet de loi C-51) permettant de définir plusieurs éléments de modernisation de la réglementation, dont les suivants :

- instaurer un cadre d'homologation progressive qui « reconnaît que l'évaluation des avantages et des risques doit se fonder sur une preuve scientifique et objective » et qui assure « l'évaluation continue de l'information sur un produit thérapeutique pendant son cycle de vie »;
- exiger que les établissements de soins de santé appartenant à une catégorie réglementaire communiquent tout renseignement concernant les réactions indésirables;
- ajouter de nouvelles mesures d'administration et de contrôle d'application de la réglementation, notamment le rappel obligatoire de produits thérapeutiques et le pouvoir fédéral de retirer les stocks de médicaments restants sur les rayons des pharmacies suivant le retrait de ces produits du marché en raison de problèmes d'innocuité;
- introduire un cadre amélioré pour les pénalités pécuniaires et les amendes en les augmentant considérablement en cas de non-conformité;
- augmenter les pouvoirs du Ministre pour ordonner à un titulaire d'autorisation d'essai clinique, d'autorisation de mise en marché ou de licence d'établissement de compiler des renseignements, d'effectuer des essais et des études ou de surveiller l'expérimentation pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les effets d'un produit thérapeutique sur la santé ou la sécurité, et de communiquer ces renseignements au Ministre (GC, 2008a).

En raison de la dissolution du Parlement le 7 septembre 2008, le projet de loi C-51 n'a jamais eu force de loi. Depuis cette date, le gouvernement fédéral a adopté une approche plus progressive en matière de modernisation de la réglementation. Sa vision la plus récente à cet effet s'exprime dans la Feuille de route de la réglementation des aliments et des produits, parue en mai 2012 (Santé Canada, 2012k). Cette Feuille de route prévoit une approche graduelle de modernisation et la mise en œuvre intégrale et complète de toutes les phases dans un délai d'au moins cinq ans. La phase 1 englobe des initiatives portant une attention particulière aux produits biologiques, y compris l'établissement d'un règlement distinct qui régit spécifiquement le sang et ses

composants (voir la section 5.4.1) et la création d'un cadre de réglementation pour la mise au point, l'évaluation et l'homologation des médicaments orphelins, qui sont conçus spécifiquement pour soigner des maladies rares, conformément à ce qui a déjà été défini. Des représentants de la DPBTG ont indiqué que la modernisation du cadre de réglementation pour les vaccins d'usage humain est prévue dans la Phase II et que des mises à jour de la réglementation sur le sperme sont également prévues au processus de modernisation de la réglementation.

Le gouvernement fédéral a manifesté son engagement dans la modernisation de la réglementation en procédant à la révision de son cadre actuel de recouvrement des coûts. L'Initiative en matière de recouvrement des coûts de 2007 répondait en partie aux inquiétudes soulevées par le Bureau du vérificateur général (BVG) en 2004 et en 2006 au sujet de la capacité de Santé Canada à respecter ses exigences réglementaires compte tenu de l'insuffisance de ses ressources¹⁵. Cette initiative a été conçue dans le but de contribuer à une plateforme financière stable pour offrir des services de réglementation en augmentant les recettes annuelles de Santé Canada, qui passeraient de 47 millions de dollars à 112,4 millions de dollars, et en rétablissant le taux original de partage des coûts à 50 %¹⁶, c'est-à-dire au même taux qu'en 1995, année où les frais d'utilisation sont entrés en vigueur (Santé Canada, 2010b). Un des jalons importants de l'Initiative en matière de recouvrement des coûts de 2007 est l'entrée en vigueur du Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux le 1^{er} avril 2011 (GC, 2011a).

Les importantes mesures prises par l'administration fédérale décrites plus haut montrent une réelle concordance entre le PPB, la DGPSA et les priorités du gouvernement fédéral, particulièrement en ce qui a trait à la modernisation de la réglementation pour les produits de santé. De plus, les activités du PPB sont conformes à l'Architecture des activités de programmes (AAP) déjà en place à Santé Canada, et plus particulièrement au résultat stratégique voulant s'assurer que les Canadiens *sont informés et protégés des risques pour la santé que présentent les aliments, les produits, les substances et les environnements* et que les produits qu'ils consomment *sont le plus sécuritaire possible, et que les menaces pour la santé sont traitées efficacement* (Santé Canada, 2012b).

4.3 Concordance avec les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral

Le PPB est conforme aux rôles et aux responsabilités du gouvernement fédéral.

Le PPB est conforme aux rôles et aux responsabilités du gouvernement fédéral, tels qu'ils sont définis dans la législation. Le mandat de Santé Canada est énoncé dans la *Loi sur le ministère de la Santé*. Ses attributions en matière de santé sont notamment : le maintien de la santé et du bien-être de la population; la protection de la population contre la propagation de la maladie et les risques pour la santé; les enquêtes et les recherches sur la santé publique; l'établissement et le

¹⁵ Plus précisément, le Bureau du vérificateur général a recommandé en 2006 de définir les renseignements de base servant à la mesure du rendement, d'établir les frais d'utilisation basés sur des normes de service claires et mesurables, et d'examiner le financement de base pour déterminer s'il est suffisant (BVG, 2006).

¹⁶ Un ratio de partage des coûts de 50 % signifie que 50 % des coûts d'un programme sont assumés par les frais d'utilisation.

contrôle des normes de sécurité des produits de consommation, ainsi que la collecte, l'analyse, l'interprétation, la publication et la diffusion de l'information sur la santé publique (GC, 2006, art. 4(2)). De façon plus générale, le champ de compétence du Ministère englobe toutes les questions liées à la santé de la population qui n'ont pas été assignées à un autre ministère.

La *Loi sur les aliments et drogues* et le Règlement sur les aliments et drogues définissent les paramètres des médicaments et offrent un soutien législatif à Santé Canada dans la réglementation sur l'utilisation de produits biologiques et dans la prise de mesures pour faire respecter cette réglementation. La Loi établit les fins pour lesquelles un aliment ou un produit de santé en général peut faire l'objet d'une publicité ou d'une vente (GC, 2008b, art. 3). Les articles 8 à 11 de la Loi traitent directement des médicaments, de l'interdiction de vendre des médicaments non hygiéniques ou frelatés, de l'utilisation d'un étiquetage non réglementaire, de la mauvaise représentation de substances pour qu'elles soient confondues avec d'autres médicaments, et de la fabrication des médicaments dans des conditions non hygiéniques. Le Règlement décrit quant à lui les exigences relatives à la sécurité et à l'efficacité des médicaments mis au point, fabriqués et distribués au Canada, les normes d'étiquetage et de publicité, les exigences liées aux licences d'établissements, les bonnes pratiques de fabrication, les essais cliniques et le signalement des réactions et effets indésirables. Le Règlement énonce également les mesures correctives à prendre lorsque les médicaments ne semblent pas respecter ces exigences (GC, 2012d).

En ce qui concerne les produits biologiques, Santé Canada est responsable de la réglementation sur le sperme destiné à la reproduction assistée, en vertu de la *Loi sur la procréation assistée* (LPA) et du Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée (qui ont été mis à jour en 2000), et de la réglementation des CTO destinés à la transplantation en vertu du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation en vigueur depuis décembre 2007 (GC, 2007). Le Règlement sur les CTO comprend les dispositions relatives à l'enregistrement des établissements de CTO, le traitement, l'emballage et l'étiquetage, le matériel utilisé pour la conservation et le traitement, la quarantaine, les erreurs et les accidents, les réactions indésirables, les enquêtes et les rapports faits à Santé Canada, la tenue de dossiers, le personnel, les installations et l'équipement, ainsi que les systèmes d'assurance de la qualité.

5.0 Résultats : gouvernance et mise en œuvre

La présente section du rapport regroupe les résultats de l'évaluation sur la gouvernance et la mise en œuvre du programme.

5.1 Gouvernance du programme

Santé Canada a fait des efforts récemment pour mettre en œuvre une structure de gouvernance pour le Programme. Alors que des progrès ont été réalisés dans ce secteur, il faudra encore s'attaquer à certains défis à mesure que les nouvelles structures hiérarchiques de la DGPSA évolueront.

Le PPB englobe toutes les activités entreprises par la DPBTG relativement aux produits biologiques, ainsi que toutes les activités pertinentes menées par la DPT, la DPSC, l'Inspectorat/le BRP, la DPPAI et la DGRO.

En 2009, un comité de coordination de la Direction générale du programme des produits biologiques a été créé pour « adopter une approche horizontale plus intégrée du Programme de produits biologiques » et pour « servir de projet pilote pour les rapports de programme de la DGPSA » (Santé Canada, 2010c, p. 2)¹⁷.

En 2012-2013, la DGPSA a mis en place une nouvelle structure de gouvernance. Dans cette nouvelle structure, les programmes Médicaments, Produits biologiques, Instruments médicaux, Produits de santé naturels, Nutrition et alimentation saine et Politiques et promotion en matière de nutrition sont considérés comme distincts et sont gérés individuellement par un sous-comité du Comité exécutif de gestion. De plus, le Comité exécutif du programme est l'organe décisionnel le plus élevé de la DGPSA pour ce qui est de la gestion et de la coordination transversales au niveau des programmes. Il se compose des directeurs généraux de chacun des six sous-comités de programme. À l'intérieur de la DGPSA, différents comités et groupes de travail s'occupent également de la gestion des divers aspects de l'activité du PPB.

Selon les renseignements fournis par la Direction générale, dans l'ancienne structure de gouvernance, la Direction s'occupait de la planification, puis présentait les décisions reposant sur les lignes du programme aux hauts fonctionnaires. Dans le nouveau modèle, il est prévu que les programmes s'occupent de la planification et des rapports, et que les directions proposent des activités fonctionnelles pour concrétiser les résultats des programmes. Cette nouvelle approche devrait permettre une meilleure concordance entre le travail effectué par les différentes directions et les stratégies, les résultats et les priorités des programmes.

Un rapport sur les leçons tirées du CEP daté d'octobre 2013 a révélé que la nouvelle approche de gouvernance présentait un certain nombre de forces, notamment la possibilité de donner un aperçu du programme (et non de la Direction), de soulever des défis et des enjeux rattachés au programme et d'améliorer la coordination tout au long du cycle de vie du programme (DGRO, 2013). Toutefois, certaines faiblesses et difficultés ont également été ciblées, dont le manque de discussions ciblées/stratégiques, des changements fréquents d'orientation, l'absence de suivi quand des enjeux sont soulevés et que des mesures sont décidées, le manque d'engagement de la part de partenaires du programme à l'interne et à l'externe, etc. Le rapport a conclu que, même si certains progrès ont été réalisés, les avantages de l'approche « se concrétiseront fort probablement dans les années à venir quand les rôles et les fonctions auront évolué » (DGRO, 2013, p. 18).

¹⁷ Par le passé, les activités de Santé Canada concernant les produits biologiques n'étaient pas considérées comme un « programme ». Cette désignation est relativement récente et semble être apparue à la suite de la demande d'évaluation et de restructuration de l'AAP de Santé Canada en 2007-2008.

5.2 Collaboration avec les partenaires externes

Les partenaires du PPB collaborent avec divers ministères et agences du gouvernement fédéral, ainsi qu'avec d'autres partenaires externes, pour mener les activités liées à la réglementation sur les produits biologiques.

Dans le cadre du PPB, l'Inspectorat collabore avec l'Agence des services frontaliers du Canada (ASFC) pour assurer l'uniformité de l'administration du Règlement sur les aliments et drogues grâce au Programme de l'intégrité des frontières, dont l'objectif est de renforcer la capacité de Santé Canada de prendre ou d'appuyer les décisions sur l'admissibilité à la frontière lorsqu'elles ont trait aux produits de santé.

Dans le cadre du PPB, Santé Canada collabore avec la Société canadienne du sang (SCS) et Héma-Québec, ainsi qu'avec les provinces et les territoires pour gérer le système d'approvisionnement en sang au Canada. En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, du Règlement sur les aliments et drogues et de la surveillance continue du système d'approvisionnement en sang, la DPBTG assure la supervision et approuve tout changement apporté aux politiques, aux pratiques et aux procédures relatives aux organismes dans le domaine du sang (SCS, 2012a). La SCS et Héma-Québec suivent la réglementation de Santé Canada, mais ils sont par ailleurs responsables du choix des emplacements opérationnels, des critères de sélection des donneurs, des procédures liées à la collecte du sang, de son transport, de son traitement, du contrôle de la qualité, et de son transfert aux hôpitaux et aux cliniques (SCS, 2012a; Héma-Québec, 2012).

La DPBTG collabore également avec l'ASPC dans diverses activités de surveillance de la transfusion du sang et des produits sanguins et de la transplantation des CTO, qui sont financés par le Programme de contributions pour la sûreté du sang et l'Initiative sur l'innocuité des produits thérapeutiques (IIPT) (ASPC, 2009). Ces programmes de surveillance comprennent :

- le Système de surveillance des incidents transfusionnels (SSIT) – système de surveillance à participation volontaire qui s'appuie sur la collaboration entre les hôpitaux, les provinces, les territoires, les producteurs de sang et l'ASPC pour observer les effets indésirables associés aux transfusions;
- le Système de surveillance des erreurs transfusionnelles (SSET) – système assurant la surveillance des erreurs associées aux procédures et aux étapes en laboratoire lors de l'administration de produits sanguins;
- le Système de surveillance des cellules, des tissus et des organes (SSCTO) – système assurant la surveillance des effets indésirables associés aux CTO pendant la transplantation.

La DPBTG travaille aussi en collaboration avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments au Programme de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), qui est en place depuis 2003, en réalisant des activités de recherche et d'évaluation des risques sur l'exposition humaine à l'EBS et à d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles.

La DPBTG et la DPSC collaborent en outre avec l'ASPC et des partenaires externes relativement aux vaccins. La DPBTG est responsable d'approuver la réglementation des nouveaux vaccins, tandis que le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) effectue des recommandations sur leur utilisation, en accord avec le Comité canadien d'immunisation (CCI), qui effectue ensuite des analyses plus poussées (Halperin et Pianosi, 2010, p. 89)¹⁸. À partir de ces recommandations et analyses, les provinces et territoires ont le choix de financer publiquement ou non des vaccins dans leurs programmes d'immunisation. L'ASPC et la DPSC travaillent en collaboration à la surveillance des vaccins après leur mise en marché avec l'aide du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation et du Programme Canada Vigilance.

La DPBTG a fait appel à l'Association canadienne de normalisation (CSA) pour établir les normes régissant les CTO et le sang (voir la section 5.4.1).

Enfin, la DPBTG collabore avec l'industrie et d'autres partenaires par l'intermédiaire du Programme des réunions bilatérales (PRB). Grâce à ce programme, la Direction tient des réunions bilatérales avec différentes organisations partenaires du pays d'une à quatre fois par année. Ces réunions permettent de discuter des enjeux liés à la réglementation, d'échanger des renseignements, de mettre en commun l'expertise de chacun et de partager les responsabilités. En outre, différents comités consultatifs d'experts (CCE) et groupes consultatifs d'experts (GCE) ont contribué à guider les activités du PPB pendant toute la durée de l'évaluation.

5.3 Mesure du rendement

Un certain nombre d'approches de mesure du rendement ont été élaborées pour évaluer différentes initiatives. Néanmoins, il reste certains points à régler au niveau de la mesure du rendement pour les activités de surveillance et de suivi et pour les activités de conformité et d'application de la loi.

De nombreuses stratégies de mesure du rendement se rapportent directement au PPB. Elles comprennent notamment les cadres de l'IIPT, du PASPAC et de l'Initiative en matière de recouvrement des coûts (IRC), ainsi que le modèle logique de la DGPSA et la stratégie de mesure du rendement qui s'y rapporte. Les données sur le rendement de l'évaluation des présentations, qui comprennent la mesure réelle du nombre de présentations reçues, la durée de l'évaluation, la charge de travail et les statistiques sur l'arriéré, sont depuis toujours au centre de la mesure du rendement du PPB. Les rapports détaillés sur le rendement de l'évaluation des présentations servent à renseigner les gestionnaires supérieurs et les autres décideurs, et sont également partagés avec l'industrie. De plus, l'IRC a entrepris la présentation de rapports mensuels sur le tableau de bord pour informer le sous-ministre adjoint (SMA) et le sous-ministre (SM). Santé Canada fait également un rapport annuel sur les normes de rendement établies pour le PPB, soit le Rapport ministériel sur le rendement (RMR), qui est déposé au Parlement.

¹⁸ Il est à noter que, selon BIOTECanada : « Le chevauchement possible des mandats de la DPBTG, du CCNI et du CCI, et une mauvaise affectation possible des ressources limitées suscitent également des préoccupations » (Cutcliffe, 2010, p. 4).

Néanmoins, il reste certains points à régler au niveau de la mesure du rendement pour ce qui est de la surveillance et du suivi ainsi que de la conformité et de l'application de la loi. Ces difficultés sont abordées plus en détail dans les sections suivantes du présent rapport.

5.4 Mise en œuvre du programme

Durant la période d'évaluation, la mise en œuvre des activités prévues dans le PPB a progressé; certaines mesures ont donc été prises relativement à plusieurs questions et difficultés apparues en cours de route. L'analyse présentée plus bas décrit les principaux développements relatifs à la réglementation des produits biologiques, puis offre un aperçu du processus de réglementation des médicaments. Elle décrit ensuite les activités avant la mise en marché, le contrôle et la surveillance après la mise en marché, la conformité et l'application, les communications et les activités d'implication de ses partenaires pendant la période d'évaluation¹⁹.

5.4.1 Élaboration des règlements

Santé Canada a élaboré des cadres de réglementation exhaustifs pour s'attaquer aux risques associés aux cellules, tissus et organes ainsi qu'au sang et composants du sang; des travaux sont en cours pour établir des règlements sur les médicaments orphelins et pour moderniser la réglementation actuelle sur les vaccins.

Outre le Projet de loi C-51, qui contenait des dispositions d'une grande portée applicables aux produits biologiques et aux médicaments à usage humain, deux des principales mesures législatives et réglementaires de la DGPSA portaient sur les produits biologiques, et plus précisément sur la mise en œuvre d'un cadre de réglementation complet visant à réduire les risques associés aux CTO, de même qu'au sang et aux composants du sang. Comme il a déjà été mentionné, des plans sont en place pour moderniser le cadre réglementaire des vaccins.

Cellules, tissus et organes (CTO)

Au milieu des années 1990, des recommandations pour une approche réglementaire de la gestion des risques associés aux CTO ont été formulées dans un rapport externe portant sur la sécurité des organes et tissus humains destinés à la transplantation au Canada. Ce rapport recommandait notamment l'établissement de normes nationales relatives à la transplantation d'organes et de tissus, la mise en place d'un processus de certification et d'accréditation obligatoires de tous les programmes de transplantation d'organes et de tissus, et l'utilisation des normes établies par un organisme national pour l'accréditation et l'inspection de ces programmes (GC, 2007). En réponse au rapport, Santé Canada a procédé comme suit :

- a demandé à la CSA d'élaborer des normes en matière de CTO, qui ont été publiées en 2003 (GC, 2007);
- a produit une Directive et un Document d'orientation en 2003 pour décrire les exigences de sécurité de base s'appliquant aux programmes concernés par le traitement des CTO humains à des fins de transplantation;

¹⁹ Pour simplifier la présentation de l'information, le plan organisationnel présenté ici ne correspond pas exactement au modèle logique du programme. Toutefois, toutes les activités du programme sont exposées.

- a entrepris un examen national des établissements qui manipulent des CTO humains destinés à la transplantation dans le but d'évaluer la conformité des établissements canadiens aux exigences de sécurité de base énoncées dans la Directive et dans le Document d'orientation en plus de prendre des mesures adéquates pour interdire la distribution de produits dangereux. Environ 56 inspections ont été menées à bien pendant la période de l'examen national (2003-2007);
- a produit la Phase I du cadre de réglementation des CTO – le Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO) (GC, 2007).

Le Règlement sur les CTO est entré en vigueur en décembre 2007 sauf une section du Règlement qui est entrée en vigueur en juin 2008. Le règlement comprend les dispositions sur l'enregistrement des établissements de CTO, le traitement, l'emballage et l'étiquetage, le matériel utilisé pour la conservation et le traitement, la quarantaine, les erreurs et les accidents, les effets indésirables, les enquêtes et les déclarations à Santé Canada, la tenue de dossiers, le personnel, les installations et l'équipement, ainsi que les systèmes d'assurance de la qualité. Santé Canada poursuit l'élaboration de la phase II du cadre de réglementation en matière de CTO, qui comprendra des dispositions complètes en ce qui concerne la surveillance de la conformité et la mise en application, de même que des stratégies de surveillance et de déclaration d'effets indésirables. La phase II couvrira également les valvules cardiaques et la dure-mère (GC, 2007)²⁰.

Des représentants de la DPBTG ont souligné que, en raison de progrès scientifiques dans le domaine, des questions sont fréquemment soulevées concernant la classification des produits pour ce qui est des CTO. Seuls les cellules et les tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale qui sont destinés à un usage non homologué sont visés par le Règlement sur les CTO, tandis que les produits qui font l'objet d'une manipulation plus que minimale et/ou qui sont destinés à un usage non homologué doivent subir un processus d'autorisation préalable à la mise en marché en vertu du Règlement sur les aliments et drogues (c'est-à-dire que, dans le dernier cas, ils sont réglementés comme des médicaments et non comme des CTO). La classification des produits est assurée par le Comité de classification des CTO, qui est présidé par la DPBTG. Au cours des sept dernières années, depuis l'entrée en vigueur du Règlement sur les CTO, le Comité a classifié environ 100 produits.

Sang et composants du sang

En octobre 2013, le nouveau Règlement sur le sang a été publié dans la Gazette du Canada II; il doit entrer en vigueur en octobre 2014. Auparavant, tous les produits sanguins – y compris le sang total, les composants, le plasma et ses dérivés, les concentrés de facteur de coagulation et toutes les autres produits sanguins obtenus par fractionnement – entraient dans la vaste définition d'une drogue en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (GC, 2008b, art. 12; Krever, 1997, p. 118). En 1997, la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada (Commission Krever) a formulé des recommandations relativement à la collecte et au traitement de sang et de produits du sang (Krever, 1997, p. 1067 et 1068). En réponse aux recommandations

²⁰ La dure-mère est la plus externe des trois membranes protégeant le cerveau et la moelle épinière. Elle adhère à la surface interne du crâne.

de la Commission Krever, Santé Canada a immédiatement mis en œuvre un nouveau processus d'obtention de licence d'établissement selon lequel tous les établissements de sang doivent subir des inspections de routine pour évaluer leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication, en vertu du Règlement sur les aliments et drogues (DPBTG, 2012b), et a mis à jour, en 2006, son règlement en matière de plasmaphérèse, qui n'avait pas été revu depuis une vingtaine d'années²¹. Santé Canada a également fait appel à la CSA pour établir les normes régissant le sang, qui ont été achevées en 2004 et mises à jour en 2010, en plus de concevoir, entre 2005 et 2012, un cadre réglementaire pour le sang et les composants du sang, qui a fait l'objet d'une prépublication dans la Gazette du Canada I au début de 2012 (GC, 2012a). Le Règlement sur le sang comprend des dispositions sur l'homologation, la licence d'établissement, l'enregistrement, le traitement, l'étiquetage, la conservation, la distribution et la distribution exceptionnelle, la transformation, l'importation dans des circonstances urgentes, les systèmes de gestion de la qualité, les erreurs et les accidents, les effets indésirables chez le donneur ou le receveur et la tenue de dossiers.

Vaccins

On reconnaît à grande échelle que la vaccination fait partie des innovations en santé publique ayant eu le plus d'influence dans les pays développés; au Canada, l'immunisation a sauvé plus de vies au cours du dernier siècle que n'importe quelle autre intervention de santé (IRSC, 2008, p. 7). Par ailleurs, de nombreux programmes de vaccination sont très rentables par comparaison avec d'autres types d'interventions de santé publique et permettent de sauver des vies dans bien des cas. Au Canada, le marché des vaccins, d'une valeur annuelle d'environ 450 M\$ (Cutcliffe, 2010, p. 6), a évolué rapidement au cours de la dernière décennie. Le regain d'intérêt pour les vaccins s'explique par plusieurs facteurs, dont les suivants : inquiétudes au niveau de la résistance aux antimicrobiens; non-disponibilité de vaccins pour plusieurs maladies infectieuses existantes et émergentes; menace perçue de bioterrorisme; découverte de nouveaux usages pour les vaccins existants; intérêt renouvelé à l'égard de la santé mondiale; reconnaissance de la nécessité de maintenir la capacité de développer, de fabriquer et de tester des vaccins au Canada (IRSC, 2008, p. 9).

Il existe deux classes générales de vaccins, soit les vaccins préventifs et les vaccins thérapeutiques. Les vaccins préventifs visent à prévenir l'infection en stimulant une réponse immunitaire chez des individus en santé²², tandis que les vaccins thérapeutiques renforcent la réponse immunitaire après qu'un individu a été infecté par un pathogène ou a même développé une maladie (Moingeon, Almond et de Wilde, 2003, p. 462). Alors que les vaccins préventifs constituent une approche bien établie, les vaccins thérapeutiques relèvent plutôt d'une technologie émergente.

²¹ La plasmaphérèse est un procédé qui permet de prélever du sang d'un donneur et de le séparer en plasma (portion liquide du sang) et en cellules (globules blancs et globules rouges) (GC, 2002). Le nouveau règlement met à jour les dispositions réglementaires afin de tenir compte des nouvelles méthodes de prélèvement du plasma destiné au fractionnement par plasmaphérèse automatisée (plutôt que manuelle); clarifie le rôle des professionnels de la santé dans le processus de plasmaphérèse; met à jour les exigences en ce qui concerne le dépistage des maladies transmissibles et critères de sélection des donneurs; et clarifie les exigences en ce qui concerne le signalement des effets indésirables graves, les retraits et la gestion des documents (GC, 2005).

²² Puisque les vaccins préventifs sont habituellement administrés à des individus en santé, les coûts liés aux effets indésirables sur la santé prennent une importance plus grande.

En 2006, la DPBTG a annoncé qu'elle entreprenait un projet de modernisation du cadre de réglementation des vaccins à usage humain au Canada. Un des objectifs de ce projet était de revoir certains règlements désuets et très spécifiques de la Partie C, article 4 du Règlement sur les aliments et drogues (DPBTG, 2006). Même si Santé Canada n'est pas d'avis que les règlements désuets et la nature prescriptive de la réglementation propre à la vaccination peuvent nuire directement à la sécurité, leur utilisation « réduit la capacité de faire face aux progrès scientifiques et/ou techniques et aux situations d'urgence » (Santé Canada, 2007, p. 1).

Un examen de l'orientation des règlements actuels de l'article 4 de la *Loi sur les aliments et drogues* a été mené en 2008-2009. Un des objectifs de cet examen était d'éclairer les recommandations sur de nombreuses modifications réglementaires qui révoqueraient de grandes sections des règlements désuets sur les vaccins dans les articles 3 et 4 du Règlement sur les aliments et drogues (Santé Canada, 2010c, p. 16). Jusqu'à maintenant, ces plans n'ont pas fait l'objet de modifications réglementaires, mais des représentants de la DPBTG ont indiqué qu'elles feraient partie de la phase II de l'initiative de modernisation de la réglementation de la DGPSA.

Thérapies biologiques émergentes ou innovantes

Actuellement au Canada, les thérapies biologiques émergentes ou innovantes, comme la thérapie fondée sur les cellules souches et la thérapie génique, sont considérées comme des médicaments en vertu de la réglementation actuelle. Santé Canada a récemment délivré un Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour l'utilisation du Prochymal chez des patients pédiatriques (Clarke, 2012), ce qui fait du Canada le premier pays à approuver une thérapie fondée sur les cellules souches. Santé Canada est donc susceptible de se concentrer dans le futur sur l'élaboration d'une politique et sur son approche en matière de réglementation des thérapies émergentes et innovantes.

À l'étranger, l'Union européenne a mis en place un cadre dédié à la thérapie génique, à la thérapie cellulaire et à l'ingénierie tissulaire grâce au Règlement (CE) N° 1394/2007, mieux connu sous le nom de Règlement concernant les médicaments de thérapie innovante (MTI) (CE, 2007, Takefman et Bryan, 2012, p. 878). Les éléments notables de ce règlement sont le Comité des thérapies innovantes (CTI), un comité multidisciplinaire responsable de fournir l'expertise nécessaire pour examiner les MTI dans les secteurs scientifiques concernant les thérapies innovantes comme « les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique » (CE, 2007, ch. 7), ainsi qu'un système permettant un suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité des médicaments de traitement innovant pour les patients et les participants à des essais cliniques. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) semble pour sa part adopter une approche similaire à celle de Santé Canada, c'est-à-dire qu'elle considère les thérapies émergentes comme des médicaments en vertu des règlements actuels. Toutefois, à l'instar du CTI de l'UE, le Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA comprend un groupe consultatif multidisciplinaire sur les thérapies utilisant les cellules, les tissus ou les gènes. Ce groupe examine et évalue les données relatives à la sécurité, à l'efficacité et à l'usage approprié des thérapies innovantes. Il faut savoir que l'approche de comité est utilisée par la FDA et l'UE pour tous les produits et non seulement pour les thérapies innovantes.

Sperme de donneur et procréation assistée

Conformément à ce qui a déjà été souligné, la DPBTG est responsable de la réglementation du sperme de donneur destiné à la procréation assistée en vertu du Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée. Le Règlement est conçu pour s'attaquer au risque de transmission de maladies par le sperme utilisé dans la procréation assistée en obligeant les parties qui traitent ou importent du sperme à aviser Santé Canada et à respecter des exigences de sécurité relativement à la sélection, à l'étiquetage, à la tenue de dossiers et au traçage.

La dernière mise à jour du Règlement sur le sperme remonte à 2000; des représentants de la DPBTG ont souligné que certains aspects du Règlement sont dépassés. Des plans de modernisation du Règlement sur le sperme font partie de l'initiative de modernisation de la réglementation de la DGPSA. Selon la DPBTG, il reste encore quelques années avant l'application de ces mises à jour.

Des représentants de la DPBTG ont fait savoir que, depuis que la LPA relève de la DPBTG, on a dû composer avec quelques difficultés relativement à la mise en œuvre du Règlement, notamment une contestation constitutionnelle de la part du Québec et une enquête criminelle de la GRC²³. Des débats de politique et une analyse des options sont présentement en cours.

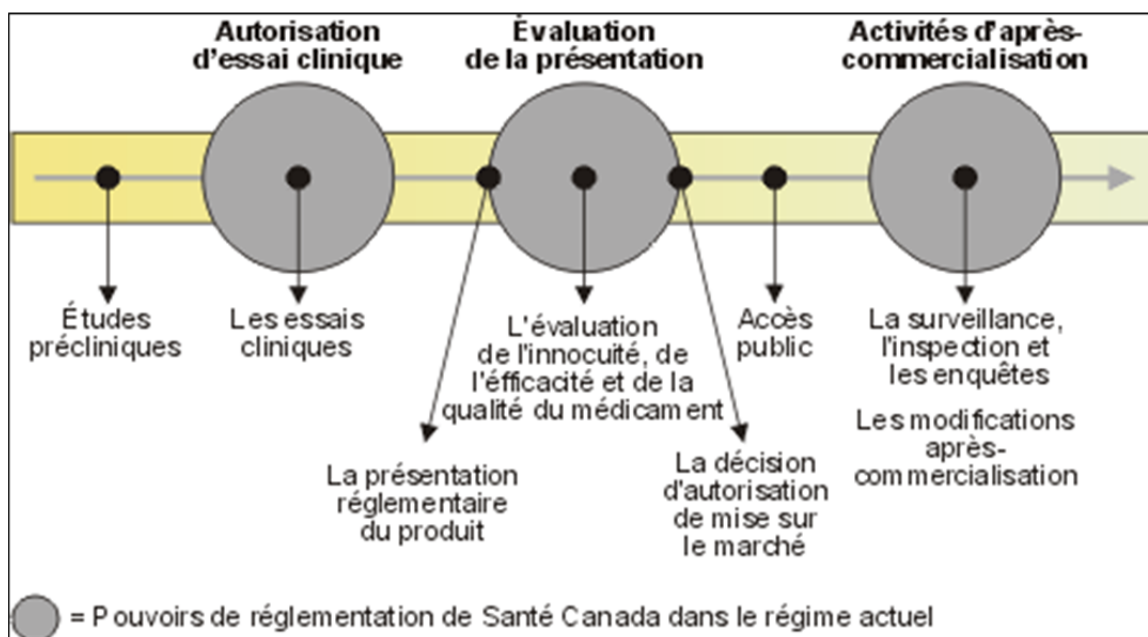
La DGPSA a adopté de nombreuses autres mesures pour les règlements et politiques se rapportant à des étapes précises du cycle de vie des produits, comme les essais cliniques, l'autorisation de mise en marché, la surveillance après la mise en marché, la surveillance et l'application. Ces initiatives sont décrites dans les sections qui suivent.

5.4.2 Processus de réglementation des médicaments

Le système actuel de réglementation des médicaments au Canada se concentre surtout sur les activités avant la mise en marché (DPT, 2010a). Il s'agit d'un système « ponctuel », caractérisé par des interventions réglementaires discrètes qui se font à certains moments précis et définis pour évaluer les risques et avantages des médicaments avant leur mise en marché. La Figure 1 illustre ce processus et montre l'ordre des composants et les secteurs pour lesquels Santé Canada est responsable de la réglementation.

²³ Dans une décision partagée prise en 2010, la Cour suprême du Canada a déclaré que certaines des dispositions de la Loi étaient inconstitutionnelles. L'enquête de la GRC a entraîné le dépôt d'accusations en vertu du Code criminel et de la LPA. Après plus d'un an devant les tribunaux, en décembre 2013, un plaidoyer a été enregistré; l'accusé a plaidé coupable aux accusations en vertu de la Loi. Des représentants de la DPBTG ont rapporté que cette procédure avait été très coûteuse en temps.

Figure 1 : Aperçu du processus de réglementation des médicaments (DPT, 2007)



Le processus de réglementation décrit plus haut s'applique à tous les médicaments en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, y compris aux produits radiopharmaceutiques et biologiques, au sens respectivement de l'Annexe B et de l'Annexe C, mais ne s'applique pas aux CTO ni au sperme de donneur destiné à la reproduction assistée, qui ne font pas l'objet d'essais cliniques ou d'examen avant leur mise en marché. Néanmoins, d'autres aspects du processus – y compris la surveillance et la conformité après la mise en marché et l'application des cadres de réglementation en vigueur – s'appliquent à ces produits.

Les sections 5.4.3 à 5.4.7 décrivent les activités du PPB pendant la période d'évaluation relativement aux quatre principales étapes du processus de réglementation, soit : les essais cliniques, l'examen des présentations et l'autorisation de mise en marché, la surveillance et le contrôle après la mise en marché, ainsi que la conformité et l'application. Une description des activités du PPB en ce qui a trait à la communication et à l'engagement des partenaires sera présentée plus bas.

5.4.3 Essais cliniques

Santé Canada a pris plusieurs mesures pour renforcer le cadre de réglementation des essais cliniques, mais n'oblige pas pour l'instant les promoteurs à divulguer les résultats des essais cliniques.

L'obtention d'une autorisation pour mener un essai clinique est la première étape du processus d'homologation et le premier stade où Santé Canada peut exercer son autorité réglementaire. Pour amorcer le processus, les promoteurs d'essais cliniques doivent soumettre à Santé Canada une demande d'essai clinique (DEC) visant à obtenir l'autorisation de mener des essais cliniques sur de nouveaux médicaments au Canada ou sur des médicaments commercialisés dont l'usage

envisagé diffère de l'usage approuvé. Une modification de demande d'essai clinique (MDEC) est une demande dans laquelle le promoteur fournit des renseignements à l'appui de changements à une demande préalablement autorisée par Santé Canada.

Lorsqu'un promoteur soumet une DEC ou une MDEC, Santé Canada entreprend l'examen de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des produits. Ce processus, qui doit se faire dans un délai de 30 jours civils, sert à vérifier si la demande est complète et si elle est acceptable d'un point de vue scientifique et réglementaire. Si le Ministère décèle une lacune, il envoie, avant la date butoir, un avis ou une lettre, selon l'ampleur de la lacune.

Si la DEC ou la MDEC est considérée acceptable, une lettre de non-objection (LNO) est émise, et le promoteur aura droit de mener son essai clinique. Par ailleurs, si Santé Canada ne parvient pas à effectuer l'examen dans le délai de 30 jours, le promoteur a également droit de mener son essai clinique. Santé Canada a l'autorité de suspendre ou d'annuler l'autorisation de mener un essai clinique si les renseignements reçus portent à croire que le rapport entre les avantages et les risques n'est pas acceptable.

En 2012, la DGPTG a reçu 320 DEC relativement aux produits biologiques et en a approuvé 298, ce qui représente une hausse de 24 % pour les DEC portant sur les produits biologiques, et une hausse de 30 % des approbations depuis 2004. En comparaison, pour les médicaments pharmaceutiques, il y a eu une baisse de 30 % du nombre de DEC reçues et une baisse de 31 % des approbations pour la même période. Ces tendances reflètent le virage de l'industrie à l'égard des produits biologiques, qui est décrit dans la section 4.1. Voir l'Annexe C pour de plus amples renseignements.

Renforcer le cadre de réglementation des essais cliniques

Le cadre de réglementation actuel pour les essais cliniques portant sur les médicaments à usage humain est en vigueur depuis le 1^{er} septembre 2001. Ce cadre a introduit une exigence pour que le protocole d'essai clinique soit approuvé par le Comité d'éthique de la recherche (CER) dans chaque lieu d'essai clinique, et pour que l'essai clinique soit mené en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (BPC), ainsi qu'un règlement concernant la tenue de dossiers et la déclaration d'effets indésirables. Un programme d'inspection a été instauré pour assurer la conformité des essais cliniques avec cette nouvelle réglementation²⁴.

Depuis l'introduction de cette réglementation, Santé Canada a renforcé encore davantage son cadre de réglementation des essais cliniques en prenant les mesures suivantes :

- élaborer et mettre à jour les documents d'orientation pour les promoteurs, et, plus récemment, les documents d'orientation généraux et ceux relatifs à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques;
- adopter une approche basée sur les risques pour la surveillance et l'évaluation des rapports sur les effets indésirables dans les essais cliniques et pour la sélection d'inspections sur les sites d'essai clinique en réponse aux recommandations du BVG en 2011 qui, même si elles ont été formulées spécifiquement pour le programme de médicaments pharmaceutiques, peuvent également s'appliquer aux produits biologiques;

²⁴ Le programme d'inspection des essais cliniques est décrit en détail dans la section 5.4.7.

- demander à l'Office des normes générales du Canada de gérer le processus de création d'une nouvelle norme volontaire que devront respecter les Comités d'éthique de la recherche, norme qui a été officiellement approuvée par le Conseil canadien des normes en mai 2013 et que le public peut acheter sur le site de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada.

De plus, en reconnaissance du fait que l'exigence de remplir une DEC imposait un trop grand fardeau réglementaire aux chercheurs utilisant des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) dans la recherche clinique fondamentale, Santé Canada a établi en juillet 2012 une réglementation définissant quels types de recherches cliniques fondamentales avec PREP sont exclues de la réglementation sur les essais cliniques, et lesquels doivent faire l'objet d'une DEC (GC, 2012e).

Les PREP sont des médicaments radioactifs régis par la DPBTG et administrés aux patients pendant une tomographie par émission de positons (TEP). Les radiations du médicament sont détectées par le scanner, qui peut alors produire une image des organes internes du patient. Les images résultant de ce procédé peuvent être utilisées pour détecter une maladie ou en évaluer la progression, ou encore pour des fins non diagnostiques, comme la recherche clinique fondamentale. La recherche clinique fondamentale comprend les études visant à faire progresser les connaissances scientifiques, mais non celles visant à atteindre un objectif diagnostique ou thérapeutique immédiat, ce qui la différencie des essais cliniques (GC, 2012e). Comme l'article 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues ne faisait pas la distinction entre les essais cliniques et la recherche clinique fondamentale (GC, 2001), les chercheurs utilisant des PREP dans la recherche clinique fondamentale devaient remplir une DEC. Santé Canada a déterminé que cette exigence imposait un trop grand fardeau réglementaire aux chercheurs (GC, 2009).

Plus récemment, le 29 mai 2013, Santé Canada a présenté une nouvelle base de données publique sur les essais cliniques de médicaments autorisés. La base de données est obligatoire pour l'industrie, et elle contient des renseignements précis sur les phases I, II et III des essais cliniques réalisés auprès de patients, notamment le numéro et le titre du protocole; le nom du médicament; la condition médicale; la population à l'étude; la date de la lettre de non-objection; le nom du promoteur; la date du début et de la fin de l'étude; et le statut de l'essai. Cette base de données comprend les essais autorisés par Santé Canada depuis le 1^{er} avril 2013 (Santé Canada, 2013h).

Grâce à cette nouvelle base de données sur les essais cliniques de médicaments, Santé Canada honore son engagement d'accroître la transparence des essais cliniques²⁵. Toutefois, comme le fait remarquer Santé Canada, cette base de données n'est pas un registre des essais cliniques et ne contient pas de renseignements exhaustifs sur chacun des essais cliniques (Santé Canada,

²⁵ Dans son Plan de renouveau 2007, Santé Canada promettait d'accroître l'accès public aux renseignements sur les essais cliniques. Depuis lors, le Ministère encourage les promoteurs à enregistrer leurs essais cliniques de produits thérapeutiques dans les 21 jours suivant le début de l'essai dans l'un des trois registres publics reconnus par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Au cours des dernières années, le BVG et le Comité sénatorial des affaires sociales, des sciences et de la technologie (SSCSAST) ont critiqué le Ministère de ne pas accroître la quantité de renseignements accessibles à la population canadienne relativement aux essais cliniques, malgré son engagement à cet effet (BVG, 2011; SSCSAST, 2012).

2013h). En revanche, les États-Unis et l'Union européenne ont instauré l'enregistrement obligatoire des essais cliniques et ont pris des mesures pour exiger la divulgation des résultats des essais cliniques.

Aux États-Unis, l'enregistrement des essais cliniques est obligatoire depuis le lancement de ClinicalTrials.gov résultant de la *Food and Drug Administration Modernization Act* de 1997. De plus, l'obligation de présenter les résultats des essais cliniques dans les 12 mois suivant la fin de l'essai clinique est en vigueur depuis 2007, en vertu de la *Food and Drug Administration Amendments Act* (NIH, 2012; gouvernement des États-Unis, 2007). De même, depuis 2004, les essais cliniques de l'Union européenne doivent être enregistrés dans la base de données EudraCT. Depuis 2011, grâce au Registre des essais cliniques de l'UE, le public peut accéder à des renseignements descriptifs sur les essais cliniques de phases II à IV pour les populations pédiatrique et adulte si les sites des chercheurs sont dans l'Union européenne ou dans l'Espace économique européen (EMA, 2012). La publication des résultats fera partie d'une directive révisée sur les essais cliniques, qui devrait paraître en 2016.

L'accès du public aux renseignements sur les résultats des essais cliniques est important, puisque des recherches ont démontré qu'il est fréquent que les résultats soient sélectifs ou biaisés – c'est-à-dire que seuls les résultats positifs sont rapportés et que les résultats négatifs sont escamotés –, ce qui peut avoir des conséquences graves sur la sécurité des patients. Le fait d'augmenter la quantité de renseignements accessibles au public sur les essais cliniques, y compris les renseignements sur les résultats s'en dégageant, est conforme à l'engagement de Santé Canada d'accroître la transparence et l'ouverture des essais cliniques dans le cadre de la modernisation de sa réglementation, et d'aligner son approche davantage sur celle de ses principaux homologues internationaux.

Une autre source de divergence en matière de réglementation concerne les essais cliniques pédiatriques. Contrairement à Santé Canada, les gouvernements des États-Unis et de l'Union européenne ont l'autorité d'exiger que les fabricants mènent des essais cliniques pédiatriques. Des représentants de Santé Canada ont indiqué que le Ministère n'exige pas d'essai clinique pédiatrique avant l'approbation de mise en marché si le fabricant a l'intention d'obtenir une indication pédiatrique, mais que, dans le cas contraire, il ne reçoit pas d'autorisation. Le Ministère a également pris différentes mesures pour encourager les promoteurs à mener des essais cliniques pédiatriques²⁶. Aux États-Unis, la *Pediatric Research Equity Act* de 2003 a octroyé à la FDA l'autorité d'obliger les fabricants à mener des essais cliniques pédiatriques pour les nouveaux médicaments susceptibles d'être utilisés par un grand nombre d'enfants ou d'apporter plus de bienfaits significatifs aux enfants que les traitements actuels (IOM, 2008). Une loi similaire a été promulguée dans l'UE en 2007 pour exiger que toutes les demandes

²⁶ Santé Canada a adopté des mesures pour encourager les promoteurs à effectuer des études sur la population pédiatrique. En 2006, des incitatifs au titre de la réglementation pour les études pédiatriques ont pris effet, accordant une prolongation de six mois de la période de protection des données aux promoteurs qui soumettent des renseignements sur un essai clinique pédiatrique dans le cadre d'une présentation de drogue nouvelle (DGPSA, 2007a, p. 27). De plus, Santé Canada a récemment publié un document de travail sur l'utilisation des renseignements pédiatriques internationaux, qui présentait trois approches possibles à Santé Canada pour remédier à son manque de mécanisme ou de politique réglementaire pour encourager ou inciter les promoteurs de médicaments à soumettre des données internationales sur les nouveaux essais cliniques pédiatriques (Santé Canada, 2012l).

d'autorisation de mise en marché pour les nouveaux médicaments comprennent les résultats de toutes les études menées dans le cadre du Plan d'investigation pédiatrique obligatoire, qui vise à assurer que les données nécessaires sont collectées « pour déterminer les conditions d'autorisation d'un médicament destiné à la population pédiatrique » (MHRA, 2009).

L'absence de règlements semblables au Canada a incité le Comité sénatorial permanent à recommander dans son rapport de 2012 que Santé Canada introduise des règlements pour exiger que les essais cliniques soient conçus de façon à faire appel à la même population que celle « qui risque vraisemblablement de faire usage d'un médicament », une fois que sa mise en marché au Canada a été approuvée, et que Santé Canada modifie sa procédure d'approbation des médicaments pour préciser que la mise en marché ne soit approuvée que si les preuves cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité du produit comprennent des données sur tous les groupes de population qui risquent vraisemblablement de faire usage de ce médicament (CSASST, 2012, p. 35).

Dans sa réponse, Santé Canada a indiqué être d'accord avec la recommandation du Comité selon laquelle « le développement des médicaments devrait comporter des essais cliniques dans toutes les populations de patients raisonnablement susceptibles de prendre le médicament » et a aussi fait part de plusieurs initiatives connexes qu'il a déjà lancées (GC, 2013c, p. 6). Voici un résumé de ces initiatives.

Initiatives entreprises par Santé Canada relativement à l'inclusion de certaines populations au moment de concevoir les essais cliniques

- Publier des lignes directrices sur l'inclusion de femmes dans les essais cliniques qui reconnaissent que les essais cliniques devraient être composés de sujets qui sont représentatifs, selon les promoteurs, de l'éventail complet des personnes susceptibles de recevoir le produit (Santé Canada, 2012h).
- Travailler avec ses homologues internationaux à l'échange d'information sur le développement de médicaments pour enfants.
- Charger en 2011 le Conseil des académies canadiennes de mettre sur pied un comité indépendant pour examiner « les principales questions de nature scientifique ayant une importance sur le plan de la politique publique se rapportant au développement de produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les jeunes » et faire rapport à ce sujet.
- Adopter les lignes directrices de l'ICH sur les exigences cliniques et non cliniques du processus de développement de médicaments auprès des femmes en âge de procréer, des enfants et des personnes âgées.
- Appliquer une prolongation de six mois à la période d'exclusivité des données pour les médicaments novateurs au moyen de données pédiatriques.

Santé Canada était d'avis que des modifications au Règlement sur les aliments et drogues pour « ajouter des exigences relatives à la conception des essais cliniques et à l'autorisation de mise en marché pourraient limiter involontairement l'accès à des médicaments nouveaux, novateurs et sûrs » (GC, 2013c, p. 7). Malgré le fait que l'UE tout comme les É.-U. ont le droit d'obliger des essais cliniques chez les enfants, Santé Canada a mentionné dans sa réponse qu'une telle démarche « n'est pas non plus conforme aux directives internationales en matière de

développement de médicaments ni à la manière dont des administrations comparables réglementent le développement de médicaments » et a avancé que des changements dans ce domaine « pourraient faire perdre au Canada de son attrait en tant qu'administration où mener des essais cliniques » (GC, 2013c, p. 7).

5.4.4 Évaluation des présentations et autorisation de mise en marché

La DPBTG a atteint ses cibles de rendement pour le premier examen des présentations de produits biologiques depuis 2006. On ignore la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit; on ne sait pas non plus si le PPB recueille ce genre de renseignements de façon systématique.

Principaux types de présentation de médicaments se rapportant aux produits biologiques

- Demande de numéro d'identification du médicament (DIN) (titre 1)
- Présentation de drogue nouvelle (PDN) (titre 8)
- Présentation prioritaire de drogue nouvelle
- Demande d'Avis de conformité avec conditions (AC-C)
- Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)

La deuxième étape dans le processus d'homologation est la présentation réglementaire. Une fois les essais cliniques terminés, le promoteur peut choisir d'obtenir une autorisation de mise en marché en présentant une demande à Santé Canada. À ce stade préalable à la mise en marché, le rôle de Santé Canada est d'évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments biologiques, et d'assurer que ces produits montrent de réels avantages par rapport aux risques potentiels.

Selon la *Loi sur les aliments et drogues*, le processus d'approbation avant la mise en marché s'applique à tous les médicaments, y compris aux produits radiopharmaceutiques et biologiques, au sens respectivement de l'Annexe B et de l'Annexe C. Il n'y a actuellement aucun processus d'approbation avant la mise en marché pour les produits biologiques destinés à la transplantation, y compris pour les CTO. Les établissements fournisseurs de CTO, les établissements qui distribuent des CTO à d'autres établissements au Canada ou les établissements qui importent des CTO à des fins de distribution doivent plutôt s'enregistrer auprès de Santé Canada et se conformer à diverses normes de sécurité. De même, il n'y a pas de processus d'approbation avant la mise en marché du sperme de donneur destiné à la reproduction assistée, bien que les établissements possédant un inventaire de sperme de donneur doivent se conformer à des règlements spécifiques (voir la Section 5.4.7 pour obtenir plus de renseignements).

Types et processus de présentation

Il existe plusieurs types de présentation des médicaments. Le processus de demande de DIN s'applique aux médicaments du titre 1²⁷. Les médicaments du titre 1 sont ordinairement des médicaments commercialisés depuis des années dont la sécurité et l'efficacité sont bien établies. Souvent, ces médicaments sont offerts en vente libre (EVL) – c'est-à-dire qu'ils sont accessibles sans ordonnance. Toutefois, il est important de noter qu'aucun médicament biologique n'est offert EVL. Les présentations qui sont acceptées reçoivent un DIN.

Le processus de présentation de drogue nouvelle (PDN) s'applique aux médicaments régis par le titre 8, qui sont des médicaments nouveaux ou accessibles depuis peu. Il s'applique également aux médicaments du titre 3 (produits radiopharmaceutiques) et du titre 4 (produits biologiques). La PDN est semblable à la DIN, mais présente des différences notables, dont des exigences réglementaires beaucoup plus rigoureuses. La PDN mène à l'obtention d'un Avis de conformité (AC) autorisant la mise en marché du médicament, et à la délivrance d'un DIN.

Pour commencer le processus de PDN, les promoteurs doivent soumettre une PND régulière (comme décrit plus haut), puis faire une demande de statut d'évaluation prioritaire, ou faire une demande d'Avis de conformité avec conditions (AC-C). Il est possible de faire une demande de statut d'évaluation prioritaire lorsqu'il existe des preuves cliniques substantielles indiquant que le médicament soumis serait efficace pour le traitement de maladies ou d'affections sévèrement débilitantes ou mettant la vie en danger, ou pour lesquelles il n'existe aucune autre thérapie mise en marché au Canada, ou encore si le profil complet risques-avantages est amélioré par rapport à celui des thérapies actuelles. Les délais de révision et d'examen sont plus courts pour les PND prioritaires que pour les PND régulières.

Tout comme le statut d'évaluation prioritaire, un AC-C peut fournir un accès anticipé à la mise en marché d'un « médicament pouvant sauver des vies ». Un AC-C diffère toutefois d'une évaluation prioritaire puisqu'il impose des conditions au promoteur, qui doit alors effectuer d'autres essais cliniques afin de vérifier l'avantage clinique du médicament. Cette surveillance après mise en marché vise à assurer la sécurité et l'efficacité du produit²⁸.

²⁷ Le DIN est un code numérique à huit chiffres qui sert à identifier le nom du médicament, le fabricant, les ingrédients, la concentration des ingrédients, la forme posologique et la voie d'administration. À l'exception des produits radiopharmaceutiques, tous les médicaments mis en marché au Canada ont un DIN (en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du Règlement sur les aliments et drogues.

²⁸ Pour les médicaments pharmaceutiques, le promoteur peut également soumettre une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) lorsque le médicament présenté semble avoir une équivalence pharmaceutique à un autre médicament sur le marché. Dans ce cas, la présentation doit démontrer que le médicament « générique » a l'efficacité du médicament de marque. Le promoteur peut aussi soumettre un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) lorsque d'importants changements – comme des changements liés au dosage, au processus de fabrication ou à l'étiquetage – sont apportés à des médicaments qui ont déjà reçu un AC. Le SPDN et le SPADN ne s'appliquent toutefois pas aux produits biologiques.

Santé Canada considère actuellement les présentations de produits biologiques ultérieurs (PBU) comme des PDN. Le Ministère a exploré la possibilité de modifier les règlements pour intégrer les PBU et a créé une ligne directrice décrivant leur processus de présentation (DGPSA, 2010). BIOTECANADA, la principale association professionnelle représentant l'ensemble des fabricants de produits biologiques au Canada, a fréquemment manifesté son soutien à l'intégration des PBU aux initiatives de modernisation de la réglementation de Santé Canada (DPBTG, 2011a, 2011b, 2012a). Des représentants de Santé Canada ont indiqué que le Ministère a jugé que des modifications à la réglementation n'étaient pas nécessaires à cette étape-ci. Ils ont conclu que l'évolution de la situation permettra de déterminer si des modifications réglementaires s'avèrent nécessaires, et qu'une approche similaire avait été adoptée pour les produits pharmaceutiques génériques²⁹.

Enfin, depuis 2011, les promoteurs peuvent déposer une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (DNUE), qui permet l'autorisation de nouveaux médicaments dans le cadre de circonstances exceptionnelles en laissant les promoteurs se servir des résultats d'études chez les animaux conjointement à ceux de quelques études sur l'innocuité pour les humains à l'appui de leur présentation de drogue (Santé Canada, 2013d). Les DNUE doivent servir en cas d'urgence où il faut prendre des mesures pour assurer le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une affection, maladie ou désordre grave ou pouvant causer la mort résultant d'une exposition à une substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire. La réglementation relative à une DNUE pourrait s'appliquer dans des situations comparables à celle de la grippe pandémique H1N1 en 2009, où Santé Canada a dû avoir recours à des arrêtés d'urgence pour l'approbation des vaccins contre la grippe³⁰.

²⁹ Des modifications réglementaires ont finalement été adoptées quant à l'ajout de la présentation abrégée de drogue nouvelle et du supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle pour les produits pharmaceutiques génériques. Dans le cas des PBU, une comparaison entre les processus d'autorisation du Canada, de l'UE et des É.-U. pour Omnitrope – jusqu'à maintenant le seul PBU approuvé au Canada – a montré que, malgré certaines différences dans la législation et dans les exigences relatives aux présentations, les trois organismes de réglementation exigeaient plus ou moins les mêmes preuves pour démontrer la compatibilité entre le produit présenté (Omnitrope) et le produit de référence (Genotropin, dans les trois cas), et se basaient sur les mêmes études de base et méthodes de raisonnement clinique (Courage & Parsons, 2011, p. 218 à 220).

³⁰ En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, « le ministre peut prendre un arrêté d'urgence pouvant comporter les mêmes dispositions qu'un règlement pris en vertu de la présente loi, s'il estime qu'une intervention immédiate est nécessaire afin de parer à un risque appréciable – direct ou indirect – pour la santé, la sécurité ou l'environnement » (GC, 2008b, art. 30.1(1)). En 2010, un examen des leçons à retenir a permis d'étudier la réponse de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada à la pandémie de grippe H1N1 montrant que, même si l'expérience vécue avec le SRAS représente l'assise des améliorations apportées à la capacité de réponse du Canada à une situation de pandémie (ASPC et Santé Canada, 2010, p. 93), la pandémie de 2009 illustre le besoin constant d'un régime de réglementation permanent pour l'autorisation de mise en circulation et de mise en marché des vaccins contre la grippe pandémique (ASPC et Santé Canada, 2010, p. 75). Au moment d'écrire le rapport, la réglementation relative aux DNUE était toujours en cours d'élaboration et n'est pas devenue officielle avant 2011 (GC, 2011b).

Examen et autorisation de mise en marché

Une fois les médicaments soumis, les processus de tri et d'examen de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité sont enclenchés. Contrairement aux médicaments du titre 1, dont la sécurité et l'efficacité sont bien connues, le processus d'examen des PDN requiert une évaluation clinique plus en profondeur des études portant sur les animaux et les humains, en plus d'une évaluation sur les lieux (ESL) des installations de fabrication du produit. Cet aspect du processus d'examen des PDN relatives aux produits biologiques est inexistant dans les PDN relatives aux produits pharmaceutiques. Comme la fabrication des produits biologiques fait intervenir plus d'un fabricant, les ESL préalables à l'autorisation sont effectuées dans toutes les installations de fabrication.

Les ESL se font systématiquement pour les nouveaux types de produit et les modifications aux processus et aux installations de fabrication de produits biologiques, mais elles peuvent ne pas être exigées si elles ont été effectuées récemment pour un produit similaire par la DPBTG ou par un pays partenaire de la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, un regroupement de 44 autorités internationales qui ont uni leurs efforts pour harmoniser les exigences et approches relatives à l'inspection des bonnes pratiques de fabrication à l'échelle internationale. Les ESL sont également effectuées lorsqu'un SPDN comprend une modification de la chimie ou de la fabrication.

Des représentants de la DPBTG ont indiqué que le but de l'ESL est de valider l'information contenue dans la présentation et de s'assurer qu'il n'y pas de facteurs auparavant imprévus qui pourraient entraîner la production d'un produit de mauvaise qualité ou accroître la probabilité que survienne dans l'avenir une erreur ou un accident qui pourrait mener à la contamination d'un produit. L'ESL est également utilisée pour vérifier que des processus adéquats de tenue de dossiers sont en place, ce qui est essentiel pour les produits biologiques, surtout ceux issus de sources humaines.

Des représentants de la DPBTG ont signalé que les ESL sont l'un des principaux facteurs contribuant au coût plus élevé de l'examen des présentations de produits biologiques, par comparaison avec les produits pharmaceutiques. Les données fournies par la DPBTG démontrent que les ESL nécessitent, en moyenne, 220 heures de travail du personnel (18 600 \$ en salaires) ainsi que 8 502 \$ en frais de déplacement³¹. Entre 2000 et 2005, huit avis d'insuffisance ont été délivrés en fonction du résultat des ESL (Santé Canada, sans date). Cependant, puisque le nombre d'ESL réalisées au cours de cette période est inconnu, on ignore si les ESL permettent souvent de cibler des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à l'innocuité d'un produit³².

Lorsque le processus de tri et le processus d'examen de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité ont été accomplis avec succès, le médicament reçoit un DIN ainsi qu'un Avis de conformité (AC). L'AC certifie que le médicament est conforme à la *Loi sur les aliments et drogues* et au Règlement sur les aliments et drogues, et autorise sa vente sur le marché. Il est également

³¹ Le calcul a été effectué par la DPBTG en fonction des PDN et des SPDN reçus depuis le 19 septembre 2012, la décision finale devant être prise d'ici au 20 mars 2014 (n=9).

³² Comme le montre le Tableau 3, entre 2004 et 2012, on a compté 129 PDN et 703 SPDN. Une ESL a vraisemblablement été réalisée pour toutes ou presque toutes les PDN ainsi que pour certains SPDN (soit ceux nécessitant un changement aux procédés chimiques ou de fabrication).

possible que le médicament reçoive un Avis de conformité avec conditions (AC-C), qui autorise la mise en marché d'un produit de grande qualité et acceptable sur le plan de la sécurité, en autant que le fabricant continue de se conformer aux conditions associées (DGPSA, 2011b). L'objectif des AC-C est de permettre l'accès à des médicaments nouveaux ou grandement améliorés pour le traitement, la prévention et le diagnostic de maladies ou d'affections graves ou pour lesquelles aucun médicament n'est actuellement mis en marché (ou pour lesquelles il n'y a que des médicaments de qualité inférieure), et de continuer à surveiller les risques liés au médicament et l'évaluation complète des risques et des avantages.

Modifications après la mise en marché

Lorsqu'un produit a reçu l'autorisation de mise en marché, les promoteurs sont responsables d'avertir Santé Canada de toute modification apportée au produit. Le processus diffère selon la nature de la modification et son effet potentiel sur la sécurité, la qualité et l'efficacité. Même si aucune modification n'est apportée au médicament, le promoteur doit tout de même envoyer un avis annuel à cet effet à Santé Canada (Santé Canada, 2011b).

Programme de mise en circulation des lots

En plus de suivre le processus de présentation préalable à la mise en marché, les produits biologiques (Annexe C) sont soumis aux exigences du Programme de mise en circulation des lots (PMCL), un programme fondé sur le risque qui couvre les étapes tant antérieures que postérieures à la mise en marché (GC, 2012d, art. C.04.015). Comme les ESL, le PMCL est un élément unique du PPB; il n'existe pas de programme semblable pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Le PMCL est abordé séparément et en détail à la Section 5.4.5, tout comme la fonction de recherche réglementaire du PPB qui, comme le PMCL, a des répercussions tant avant qu'après la mise en marché.

Programme d'accès spécial

Enfin, grâce au Programme d'accès spécial (PAS), les professionnels de la santé disposent d'un accès spécial aux médicaments non commercialisés au Canada. Le PAS est conçu « pour les maladies graves ou mortelles, lorsque les traitements classiques se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles, sous la forme de produits commercialisés ou dans le cadre d'essais cliniques » (DGPSA, 2008). Dans le cadre du renouvellement de sa réglementation, Santé Canada a prévu revoir et moderniser le cadre de réglementation du PAS, mis en place en 1966. L'examen devait servir à régler certaines questions, comme déterminer les circonstances permettant d'accorder ou non une autorisation, examiner plus en détail les autorisations dans les cas où il semble y avoir contournement du processus de PDN et d'essais cliniques, mettre en circulation des lots de produits en cas d'urgence en santé publique et établir un cadre éthique pour permettre l'accès – à des fins humanitaires – à de nouveaux traitements en dehors de la recherche clinique (DGPSA, 2007a). L'état de cette initiative est inconnu.

En plus de gérer le PAS, la DPBTG administre le Programme d'accès spécial au sperme de donneur, qui « permet d'obtenir, dans des circonstances exceptionnelles, du sperme de donneur qu'il serait autrement interdit de distribuer, en vertu du Règlement sur le sperme, parce qu'il n'a

pas été traité conformément à toutes les exigences réglementaires » (DPBTG, 2011d)³³. Des représentants de la DPBTG ont indiqué que le Programme n'est plus autant utilisé que par le passé.

Améliorer le processus d'examen des présentations et d'autorisation de mise en marché

Pendant toute la période d'évaluation, une des priorités de la DGPSA était d'améliorer la qualité et l'efficacité du processus d'examen des présentations et d'autorisation de mise en marché. En réaction à l'augmentation des coûts et aux énormes arriérés du processus d'examen, la DGPSA a adopté de nombreuses mesures pour réduire les coûts et améliorer l'efficacité et la qualité de ce processus. Ces mesures sont décrites plus bas.

- **Normes de service pour les activités de recouvrement des coûts.** Pour se conformer aux exigences de la *Loi sur les frais d'utilisation*, Santé Canada a établi des normes de service pour les activités de recouvrement des coûts, y compris l'examen des présentations (GC, 2004, art. 4(1)). Les normes de service relatives à l'examen des présentations varient selon le type et la classe de présentation; pour la plupart des PDN, la norme est de 300 jours (DGPSA, 2011c).
- **Nouveau cadre de recouvrement des coûts.** En réponse aux inquiétudes du BVG à l'égard de la capacité de Santé Canada à respecter ses exigences réglementaires compte tenu de l'insuffisance de ses ressources, un nouveau cadre de recouvrement des coûts pour les médicaments et les instruments médicaux a été instauré en avril 2001 avec l'entrée en vigueur du Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux (GC, 2011a; DGPSA, 2011a). Parallèlement à cette nouveauté, la DGPSA a modifié la façon dont elle détermine si elle a respecté ses normes de rendement pour l'examen des présentations. Avant l'établissement du nouveau cadre, la DGPSA visait à achever 90 % des premières décisions pour chaque classe de présentation avant la date cible. Si la DGPSA utilise toujours ce paramètre à l'interne, un paramètre a été ajouté en vertu du nouveau cadre de recouvrement des coûts : exiger que, dans l'ensemble, le premier examen des présentations soit effectué dans le délai cible pour leur classe de présentation³⁴. En théorie, le traitement des présentations dans la cible de rendement établie devrait faciliter l'accès rapide à des produits thérapeutiques efficaces et ainsi augmenter le nombre de traitements offerts sans exposer les utilisateurs finaux à un plus grand danger.
- **Adopter la gestion de projet pour l'examen des présentations.** Dans le cadre de la Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT), Santé Canada a adopté une nouvelle approche de gestion de projet pour l'examen des présentations, ce qui comprenait la création

³³ Voici quelques exemples de circonstances exceptionnelles : une femme ou un couple qui (i) a déjà eu un enfant par la procréation assistée et souhaite en avoir un autre en utilisant le sperme du même donneur afin de s'assurer que ses enfants sont génétiquement apparentés; (ii) veut utiliser le sperme d'un donneur présentant des caractéristiques physiques bien précises, ou (iii) souhaite utiliser le sperme d'un donneur connu.

³⁴ La *Loi sur les frais d'utilisation* stipule que « si, pour un exercice donné, le rendement d'un organisme de réglementation à l'égard de frais d'utilisation est inférieur aux normes de rendement qu'il a établies pour cet exercice dans une proportion dépassant dix pour cent, ces frais d'utilisation sont réduits d'un pourcentage — d'au plus cinquante pour cent — équivalent à l'insuffisance du rendement » (GC, 2004, art. 5.1). La pénalité (réduction des frais d'utilisation) s'applique aux présentations de l'année suivante lorsque le rendement moyen dépasse 110 % du temps cible pour les lignes de frais respectives.

de nouveaux postes d'« agent de projets réglementaires » au sein de la DPBTG pour coordonner et guider chaque présentation pendant le processus, ainsi que l'établissement d'un sous-comité pour la gestion des présentations et des bonnes pratiques d'examen constitué de cadres supérieurs de la DPBTG. Ce sous-comité, d'abord formé en 2006, est un forum où les cadres supérieurs peuvent donner leur avis, discuter et surveiller les présentations de produits biologiques et radiopharmaceutiques et les fonctions qui s'y rattachent.

- **Bonnes pratiques de lignes directrices (BPLD) et bonnes pratiques d'examen (BPE).** La DPBTG a élaboré les BPLD et les BPE pour assurer une plus grande cohérence dans l'élaboration des documents d'orientation et dans l'examen des présentations, respectivement.
- **Demande en ligne.** Santé Canada a adopté le Document technique commun électronique (eCTD) mis en place par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) des exigences techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à la consommation humaine pour l'examen électronique. Malgré des progrès plus lents que prévu à mettre en œuvre les présentations électroniques, Santé Canada a augmenté en 2011 le nombre de types de présentations acceptées en format uniquement électronique eCTD, et le nombre de présentations électroniques a connu une hausse. Plus récemment, conformément aux exigences du Conseil de coopération en matière de réglementation (CCR), Santé Canada collabore avec la Food and Drug Administration (FDA), aux É.-U., afin de créer le Portail commun de demandes électroniques, qui permettra aux « clients de l'industrie de soumettre facilement de gros documents électroniques à Santé Canada et à la FDA des É.-U. » (GC, sans date). Grâce au Portail, les présentations seront acheminées à Santé Canada par l'infrastructure de technologie de l'information de la FDA. Un pilote de trois mois du projet de portail est en cours³⁵.
- **Capacité d'examen améliorée.** En 2007, un Répertoire des experts scientifiques a été mis sur pied pour faciliter l'accès aux conseils d'experts externes dans l'examen des présentations de médicaments et de matériels médicaux et la participation à des groupes consultatifs et à des comités de scientifiques. Santé Canada a indiqué que le répertoire comprend au total 564 experts scientifiques qui peuvent être chargés de diriger certains aspects du processus d'examen des présentations. Selon Santé Canada, les coûts relatifs aux contractants externes ont augmenté, passant de 350 000 \$ en 2006-2007 à une prévision de 1 million de dollars en 2013-2014; selon la DPBTG, elle a elle-même dépensé 4 % du total.
- **Rencontres avant le dépôt de la présentation.** Bien que les rencontres avec les promoteurs avant le dépôt de la présentation soient bien établies depuis le début des années 1990, le Plan de renouveau et le PASPAC visent tous deux à améliorer ce processus. Le principal objectif (et non le seul) des rencontres avant le dépôt de la présentation – qui sont optionnelles et à la discrétion des promoteurs – est « d'offrir des conseils scientifiques et réglementaires aux promoteurs aux étapes préliminaires de la mise au point d'un produit » (DGPSA, 2007a, p. 22 et 23). En 2010-2011, un document d'orientation sur les rencontres avant le dépôt des présentations a été rendu public. Les données fournies par Santé Canada montrent qu'entre 2002 et le 23 novembre 2012, la DPBTG a tenu 721 rencontres, dont 45 %

³⁵ Les implications de cette initiative pour l'infrastructure de présentation électronique actuelle de Santé Canada, qui ne cesse d'être perfectionnée depuis plusieurs années, sont inconnues.

étaient préalables à une DEC et 33 % préalables à une PDN (DGPSA, 2012a)³⁶. Les informateurs clés de l'industrie ont repéré des possibilités d'amélioration du processus lié aux rencontres préalables à la présentation en s'attaquant aux longues attentes menant à ces rencontres et en veillant à ce que l'examineur principal soit présent.

Utilisation des examens de pays étrangers. En octobre 2011, dans le cadre de projets plus vastes pour l'amélioration de l'efficacité du processus d'examen grâce à une utilisation accrue des examens étrangers, Santé Canada a publié le Projet pilote sur l'utilisation des examens étrangers, qui s'est déroulé jusqu'en mars 2013. Les produits couverts par le projet pilote comprennent la PDN, la PADN, la SPDN, le SPADN, les NC et les plans de gestion du risque (PGR). Selon une évaluation du projet pilote effectuée en novembre 2013, au total, 106 demandes concernant des produits biologiques qui cadraient avec la portée du projet ont été soumises; 18 présentations contenaient un examen étranger non expurgé fourni par le promoteur ou obtenu par Santé Canada (Réseau Circum Inc., 2013). L'évaluation a souligné que le nombre d'examens étrangers était restreint; peu d'examens étrangers complets non expurgés ont été soumis avec des demandes et peu d'examens ont été reçus d'autorités étrangères par suite de demandes de Santé Canada. Par ailleurs, la DPBTG a fait savoir que, même si les promoteurs sont parfois disposés à fournir à Santé Canada des examens étrangers, il n'est pas toujours possible pour eux de le faire dans le délai prévu par l'examen. Des examinateurs de la DPBTG ont fait savoir que les examens étrangers avaient une légère incidence positive sur le processus d'examen, surtout pour ce qui est d'améliorer la définition et l'évaluation des risques. Dans l'ensemble, l'évaluation a fait ressortir que, alors que la structure du projet était fondamentalement bonne, certains examinateurs hésitaient à utiliser des analyses réalisées par d'autres personnes pour tirer leurs propres conclusions. Des informateurs clés externes ont encouragé Santé Canada à accepter et à utiliser davantage de renseignements et d'approbations provenant de sources étrangères comme moyen d'améliorer l'efficacité du processus d'examen³⁷.

La pandémie de grippe H1N1 de 2009

- En 2006, la DPBTG, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Center for Biologics Evaluation and Research (É.-U., FDA) ont mis en place une initiative internationale sur la capacité d'intervention en cas de pandémie. Cette initiative, qui réunit des pays comprenant des fabricants de vaccins à l'intérieur de leurs frontières, a permis d'élaborer une ligne directrice internationale sur l'homologation de vaccins contre la grippe pandémique. Cette ligne directrice est fondée sur un certain nombre d'hypothèses, notamment l'hypothèse selon laquelle une pandémie pourrait éclore en Asie du Sud-Est et impliquerait une souche de la grippe aviaire.

³⁶ Les autres rencontres étaient préalables au DIN, à l'AC et au SPDN.

³⁷ Le projet d'utilisation des examens étrangers est l'une des composantes d'un plus vaste projet sur l'utilisation de renseignements d'organismes de réglementation étrangers (URORE), qui comprend également un Comité scientifique sur la réglementation étrangère, des conseils scientifiques, des examens parallèles, des examens conjoints et des groupes de discussion inter-réglementaires (DGPSA, 2012b). Un Comité scientifique sur la réglementation étrangère est en phase pilote, et Santé Canada se livre également à des conseils et à des discussions scientifiques en temps réel avec d'autres organismes de réglementation (FDA des É.-U., EMEA) grâce à des groupes d'oncologie, de pédiatrie et d'hématologie.

- Simultanément, la DPBTG a créé une unité de pandémie de grippe pour gérer l'examen de présentations éventuelles de vaccins contre la grippe, et la société sous contrat avec l'ASPC pour l'élaboration de vaccins a commencé la fabrication basée sur le prototype – une souche de la grippe aviaire.
- L'écllosion de la pandémie de grippe de 2009 a eu lieu au Mexique, et non en Asie du Sud-Est, et impliquait une souche de la grippe porcine plutôt qu'une souche de la grippe aviaire, démentant par le fait même l'hypothèse à la base de la ligne directrice internationale.

Ces initiatives devraient permettre d'améliorer l'efficacité et la qualité du processus d'examen des présentations de produits biologiques. Les données disponibles sur le rendement de l'examen des présentations, qui couvre la période allant du début de l'année civile 2004 à la fin de 2012, sont présentées au Tableau 3.

Selon le pourcentage d'achèvement du cycle d'examen dans la cible, la rapidité de l'examen fluctuait au fil des ans pour chaque type de présentation, et la cible de 90 % n'a pas souvent été atteinte. Cela dit, en 2011 et en 2012, 100 % des cycles d'examen des PDN et des SPDN relativement à des produits biologiques ont été achevés dans la norme de service. Les données de Santé Canada montrent également que, depuis 2006, la DPBTG a atteint sa cible de rendement pour le *premier* examen³⁸. Des informateurs clés externes ont émis des commentaires positifs sur la rapidité du processus d'examen des produits biologiques avant leur mise en marché et sur le rendement de la DPBTG dans la gestion des présentations de médicaments.

Les données montrent également qu'en 2006, la DPBTG a réussi à éliminer un arriéré important dans les PDN et les SPND et n'a pas accumulé de retard depuis, sauf en 2009. Des représentants de la DPBTG ont expliqué que le retard subi en 2009 s'expliquait par la nécessité de consacrer des ressources à l'examen des présentations de vaccins contre la grippe pandémique, en réponse à la pandémie de grippe vécue cette année-là (voir l'encadré pour plus de renseignements). Ils ont estimé qu'entre avril 2009 et décembre 2009, de 20 % à 30 % des ressources du Centre d'évaluation des vaccins (CEV) ont travaillé sur la présentation du vaccin contre la grippe pandémique, et qu'encore plus de ressources d'autres sections de la direction sont venues en renfort. Selon des représentants de la DPBTG, cette urgence de santé publique représente la période la plus achalandée jamais connue de la direction. Comme le montre le Tableau 3, ce retard a été rattrapé en 2010.

Une analyse plus détaillée des données relatives à l'examen des présentations, qui prendrait en considération des facteurs tels que les changements dans les niveaux de ressources et le nombre de présentations au fil du temps, pourrait donner un meilleur aperçu du rendement de l'examen de Santé Canada. Par exemple, il serait intéressant de considérer le rendement annuel de

³⁸ Aux fins de cette évaluation, la rapidité de l'examen des présentations a été évaluée en fonction du *pourcentage de cycles d'examen achevés dans le temps cible*. Cet indicateur a été choisi en consultation avec Santé Canada, et comprend toutes les classes de présentations, à l'exception de l'étiquetage seulement dans ces types de présentation, et tous les cycles d'examen. Toutefois, ce n'est pas la seule voie possible pour analyser le rendement d'examen. En effet, pour rendre des comptes sur le rendement de l'examen des présentations dans ses rapports ministériels sur le rendement (RMR) et dans le cadre de l'Initiative en matière de recouvrement des coûts, Santé Canada ne considère que l'examen 1.

l'examen à la lumière du rapport entre le nombre d'équivalents temps plein (ETP) et le nombre annuel de présentations pour chaque classe. De même, il serait intéressant d'examiner les coûts unitaires d'examen pour chaque classe de présentation (voir la section 7.0 pour plus de détails).

Enfin, en ce qui concerne l'examen des présentations, il est important de noter que certains informateurs clés externes ont exprimé leur inquiétude à propos de l'efficacité de l'approche de Santé Canada pour la réglementation des produits mixtes. À titre d'exemple relativement aux produits biologiques, les informateurs ont remarqué que la technologie d'inactivation des pathogènes est réglementée par le Bureau des instruments médicaux de la DPT, alors que son application est régie par la DPBTG. En conséquence, le fabricant doit soumettre deux présentations plutôt qu'une seule qui pourrait être examinée par les deux directions. Comme autre exemple, la réglementation des trousseaux contenant plusieurs classes de produits est perçue comme très onéreuse, en particulier lorsque le contenu n'est pas produit par le même fabricant. Les produits mixtes ont été décrits en détail dans l'évaluation du Programme des instruments médicaux et cette description n'est pas reproduite ici.

Tableau 3 : Rendement de l'examen des présentations – produits biologiques

Présentations	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Présentations de drogue nouvelle (PDN)									
Nombre de présentations reçues	14	12	13	17	14	13	13	18	15
Nombre dans la charge de travail (en fin d'année)	30	18	12	11	17	14	9	20	10
Pourcentage d'arriéré	70 %	55 %	0 %	0 %	0 %	21 %	0 %	0 %	0 %
Nombre de cycles d'examen achevés	19	27	28	24	17	22	23	12	30
Pourcentage de cycles d'examen achevés dans le temps cible	6 %	8 %	44 %	100 %	88 %	82 %	57 %	100 %	100 %
Nombre d'approbations	14	18	16	12	8	13	15	5	14
Temps d'approbation moyen (jours civils)	959	1013	510	346	355	406	515	357	386
Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)									
Nombre de présentations reçues	56	68	85	84	75	74	89	75	97
Nombre dans la charge de travail (en fin d'année)	73	43	38	38	40	54	52	41	55
Pourcentage d'arriéré	44 %	49 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %
Nombre de cycles d'examen achevés	63	78	108	89	92	71	88	101	89
Pourcentage de cycles d'examen achevés dans le temps cible	15 %	22 %	66 %	98 %	98 %	94 %	80 %	100 %	100 %
Nombre d'approbations	56	67	101	78	73	55	67	79	71
Temps d'approbation moyen (jours civils)	493	431	267	225	236	231	251	297	233

Sources : (DPBTG, 2005, 2010b) et données fournies par la DPBTG.

Définitions :

Présentations reçues : nombre de présentations reçues annuellement selon la date de dépôt (date à laquelle la présentation est considérée complète du point de vue administratif par Santé Canada.

Charge de travail : nombre de présentations en cours d'examen calculées en fin d'année. Cela comprend les présentations en cours de premier examen ainsi que les présentations qui ont dû subir un cycle d'examen ultérieur pour vérifier la réponse des promoteurs aux problèmes soulevés par Santé Canada.

Arriéré : charge de travail qui a dépassé la date cible.

Approbations : Avis de conformité (AC) émis ou pouvant être émis. Un AC peut être émis lorsque l'AC d'une présentation est placé « en attente » d'autorisation de mise en marché en raison de la réglementation en matière de brevets ou en raison de dé-planification (de l'ordonnance aux produits EVL).

Temps d'approbation : nombre de jours civils entre la date de dépôt et la date d'approbation, y compris le temps pris par le promoteur.

Achèvement du cycle d'examen : calculé à partir de la conclusion d'un examen scientifique en profondeur qui aboutit à une décision d'approbation ou de non-approbation. Un cycle est considéré comme achevé dans le temps cible lorsque les jours nécessaires pour compléter l'examen respectent la norme de rendement.

5.4.5 Programme de mise en circulation des lots et recherche en matière de réglementation

Le PPB compte deux volets importants qui se distinguent dans les deux cas du programme des médicaments pharmaceutiques, soit le Programme de mise en circulation des lots et les activités de recherche en matière de réglementation des produits biologiques. Ces activités et le rôle qu'elles jouent dans la réglementation des produits biologiques sont décrits ci-dessous.

Programme de mise en circulation des lots

Conformément à ce qui a déjà été noté, en plus de devoir passer par le processus préalable à la commercialisation décrit précédemment, les médicaments biologiques (Annexe C) sont assujettis aux exigences du PMCL, un programme fondé sur les risques qui couvre à la fois les étapes avant et après la commercialisation. Étant donné que les produits biologiques supposent l'utilisation d'organismes vivants qui sont essentiellement plus variables, plus difficiles à produire et à caractériser de façon uniforme et plus sensibles aux changements dans les produits de départ et les procédés de fabrication que les médicaments mis au point par synthèse chimique, l'objectif du PMCL est d'assurer une surveillance additionnelle de ces produits en vue d'aider à garantir leur innocuité et leur efficacité (Santé Canada, 2005a). Les produits assujettis au PMCL sont assignés à l'un des quatre groupes d'évaluation; chacun de ces groupes correspond à un niveau différent de surveillance réglementaire selon les niveaux de risque des produits. Les critères qui servent à déterminer le groupe d'évaluation approprié « comprennent, entre autres, la nature du produit, la population visée, l'historique de mise à l'épreuve des lots par la DPBTG et l'historique de production et d'essais du fabricant » (Santé Canada, 2005b). Tous les produits visés par une DEC, une PDN et, dans certains cas, un SPDN sont classés dans le groupe 1 durant la période d'évaluation antérieure à la mise en marché; il faut donc que des échantillons de lots consécutifs de production soient soumis à des essais dans le cadre du processus d'examen préalable à la mise en marché.

Le PMCL comprend également une composante de post-commercialisation. Après la mise en marché, les produits biologiques qui ont reçu un AC sont classés dans les groupes 2 à 4 avant d'être vendus au Canada. Les fabricants de produits biologiques des groupes 2, 3 et 4 sont également tenus de soumettre un Rapport annuel sur un produit biologique (RAPB). Le RAPB comprend de l'information sur la production des lots de substances médicamenteuses et des lots de produits pharmaceutiques, y compris sur les méthodes d'essai et les résultats, les motifs de tout rappel et les correctifs apportés, ainsi que d'autres renseignements pertinents sur la post-commercialisation. Cette information sert à évaluer le maintien de l'innocuité et de la qualité des produits, à vérifier l'uniformité des processus de fabrication et à mettre en lumière toute tendance éventuelle. L'information peut aussi servir à étayer le reclassement d'un produit dans un autre groupe d'évaluation ou à justifier la poursuite du niveau courant de surveillance (Santé Canada, 2008d). Voir le Tableau 4 pour obtenir un aperçu des groupes d'évaluation du PMCL.

Tableau 4 : Groupes d'évaluation du PMCL

Étape	Groupe	Description
Étape pré-autorisation	1a – Matériel d'essais cliniques	Ce groupe d'évaluation réunit le matériel d'essais cliniques lié aux DEC autorisées. Les promoteurs sont tenus de remplir et de déposer une formule à retourner par télécopieur puis d'attendre une réponse signée de la DPBTG avant de pouvoir utiliser le matériel d'essais cliniques. Dans le cas des vaccins prophylactiques, des échantillons doivent être fournis à la DPBTG à des fins d'essais.
	1b – Analyse d'uniformité	Ce groupe d'évaluation réunit les échantillons attestant l'uniformité d'un produit visé par une PDN ou un SPDN. Des échantillons de 3 à 5 lots fabriqués consécutivement sont mis à l'épreuve par la DPBTG afin d'assurer l'uniformité du procédé de fabrication.
Étape après autorisation	2 – Analyse des échantillons et examen des protocoles	Les produits qui exigent une évaluation des plus approfondies après délivrance d'un AC sont classés dans ce groupe d'évaluation. Les produits en question font l'objet d'analyses ciblées. Une lettre d'autorisation officielle doit être obtenue de la DPBTG avant la mise en marché de chaque lot.
	3 – Examen des protocoles et analyses périodiques	Les produits qui exigent une évaluation moyennement approfondie après délivrance d'un AC sont classés dans ce groupe d'évaluation. Une lettre d'autorisation officielle doit être obtenue de la DPBTG avant la mise en marché de chaque lot. La DPBTG examine les protocoles d'essai, mais ne requiert pas systématiquement des échantillons du fabricant aux fins d'analyses ciblées. À la discrétion de la DPBTG, des échantillons peuvent cependant être demandés à des fins d'analyse périodique.
	4 – Avis de mise en marché et analyses périodiques	Les produits de ce groupe d'évaluation ne nécessitent, de la part de la DPBTG, ni analyse d'échantillons ni examen des protocoles. Le fabricant est tenu d'aviser la DPBTG de la date de mise en vente de chaque lot au Canada. Une lettre d'autorisation n'a pas à être obtenue avant la mise en vente du produit. À la discrétion de la DPBTG, les produits de ce groupe peuvent également être soumis à des analyses périodiques.

Source : (Santé Canada, 2005b)

Le Tableau 5 affiche le nombre de lots mis en circulation chaque année dans le cadre du PMCL entre 2009 et 2013. Il est important de noter que, en vertu de l'approche fondée sur les risques décrite précédemment, ce ne sont pas tous les lots qui ont fait l'objet d'analyses de laboratoire; ces lots ont plutôt été mis en circulation sur la base de résultats satisfaisants à l'évaluation menée suivant la méthode s'appliquant à leur groupe d'évaluation.

Tableau 5 : Nombre de lots mis en circulation, PMCL, 2009-2013

Lots mis en circulation du programme de mise en circulation des lots	2009	2010	2011	2012	2013
Groupe 1a : Essais cliniques	35	60	50	44	58
Groupe 1b : Uniformité	92	92	111	88	72
Groupe 2 : Analyse des échantillons et examen des protocoles	607	649	752	840	657
Groupe 3 : Examen des protocoles et analyses périodiques	575	625	758	703	1 063
Groupe 4 : Avis de mise en marché et analyses périodiques	1 262	1 388	1 263	1 882	1 444
Mise en circulation à l'échelle internationale	0	205	5	7	11
Mise en circulation à l'échelle internationale de lots non présélectionnés	24	4	7	8	2
Aucun (intermédiaires)	900	1 275	774	876	891
Total	3 518	4 343	3 720	4 465	4 198

Source : Données fournies par la DPBTG.

Même si l'on ignore la fréquence à laquelle le PMCL fait ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit, dans une présentation récente, la DPBTG a expliqué comment le PMCL permet à la Direction de cibler et de régler les préoccupations à différentes étapes du processus de réglementation (Santé Canada, 2013k).

- Les tests effectués avant de délivrer une homologation peuvent mener à l'élaboration de méthodes améliorées et à une plus grande harmonisation des tests de contrôle de la qualité des nouveaux produits dans l'ensemble.
- Le fait de réussir à cibler, avant la mise en circulation, des lots précis non conformes aux autorisations de mise en marché qui attendent des engagements ou qui sont mal étiquetés peut prévenir l'échec sur le marché d'un produit ou son rappel.
- Les problèmes de rendement du produit (comme les tendances négatives en matière de contrôle de la qualité observées par la DPBTG au cours de la mise en circulation du lot) peuvent entraîner des discussions avec les fabricants en vue de régler le problème (p. ex. transformation de la fabrication ou des essais) avant une défaillance du produit.

Des représentants de la DPBTG ont constaté que le PMCL est l'un des principaux facteurs, avec les ESL, qui expliquent le coût plus élevé des examens de produits biologiques par comparaison avec les examens de produits pharmaceutiques. Les données fournies par la DPBTG indiquent que 29,9 ETP étaient associés au PMCL en 2012-2013, ce qui représentait un coût salarial d'environ 3,5 M\$. Un test par échantillonnage de qualité nécessite, en moyenne, 165 heures de travail du personnel (9 382 \$ en salaires)³⁹.

Des représentants de la DPBTG ont observé que la charge de travail associée au PMCL augmente sur une base régulière puisque de nouveaux produits sont constamment développés. Ils ont remarqué que l'approche fondée sur le risque du PMCL contribue à s'assurer que les ressources du PMCL sont utilisées de façon efficiente en accordant une surveillance plus intense aux produits davantage à risque.

Un exemple du rôle du PMCL dans le processus de réglementation des produits biologiques se trouve dans la liste ci-dessous. La surveillance des vaccins est donnée à titre d'exemple.

Exemple de l'importance du PMCL : surveillance des vaccins

- Des représentants de la DPBTG ont indiqué que la surveillance des vaccins par l'intermédiaire du PMCL est importante pour deux raisons principales. Premièrement, puisque les vaccins sont administrés à des individus en santé (souvent des bébés), cette pratique demande un niveau élevé de surveillance. Ils ont observé que même les produits qui sont homologués depuis des décennies présentent encore des problèmes à l'étape des tests. De plus, étant donné qu'un même vaccin couvre souvent plusieurs maladies, les problèmes éprouvés avec un composant peuvent avoir des répercussions sur tout le processus de production, ce qui peut entraîner des pénuries de vaccins et un risque d'éclosion de maladies pouvant être prévenues par la vaccination.

³⁹ Le calcul a été effectué par la DPBTG en fonction des PDN et des SPDN reçus depuis le 19 septembre 2012, la décision finale devant être prise d'ici au 20 mars 2014 (n=15).

- Deuxièmement, des représentants de la DPBTG ont fait savoir que l'on compte deux très importants fabricants de vaccins au Canada qui exportent leurs produits à l'échelle internationale. Par conséquent, des organes de réglementation de partout dans le monde comptent sur la solide capacité de surveillance de la DPBTG à l'égard de ces sociétés et de leurs produits.
- Des représentants de la DPBTG ont noté que, au cours des deux dernières années, le PMCL avait permis à la Direction de gérer en fonction des risques des enjeux découlant de problèmes dans la fabrication du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) et du vaccin contre la coqueluche qui sont combinés à de nombreux produits.

Recherche en matière de réglementation

La recherche en matière de réglementation est une autre activité unique du PPB. En raison de changements organisationnels au sein de la DPBTG, trois divisions de recherche en matière de réglementation ont récemment été combinées en une seule division, que l'on retrouve dans le nouveau Centre d'évaluation des produits biologiques (CEPB) (depuis le 15 janvier 2014). La Division de la recherche réglementaire est responsable de l'exécution de travaux de recherche en laboratoire et de recherche expérimentale conçus pour soutenir le mandat de la DPBTG en matière de réglementation des produits biologiques. Des travaux de recherche sont menés dans les secteurs suivants : vaccins, cellules souches, spectroscopie à résonance magnétique nucléaire des protéines, science de la séparation, glycobiologie, nanotechnologie et spectrométrie protéomique de masse.

Des représentants de la Division de la recherche réglementaire ont expliqué que la recherche menée est en fait une combinaison de 1) la recherche prospective pour anticiper les nouveaux enjeux touchant la réglementation des produits biologiques et de 2) l'établissement de méthodes tactiques et la résolution de problèmes. Le premier élément sert souvent à étoffer l'élaboration de politiques dans de nouveaux domaines de réglementation, tandis que le deuxième élément facilite l'examen préalable à la mise en marché ainsi que les fonctions postérieures à la mise en marché du PPB notamment en établissant de nouvelles méthodes pour soutenir l'évaluation de produits biologiques ou en réalisant des analyses de laboratoire pour appuyer les activités de l'Inspectorat. Des représentants de la Division de la recherche réglementaire ont mentionné que des travaux sont en cours pour créer un cadre de gouvernance qui permettra à la fonction de recherche de devenir une ressource facilement accessible à toutes les Directions partenaires du PPB tout en continuant d'effectuer le type de recherche prospective qui peut alimenter l'élaboration de politiques. Cet effort fait partie de la réponse de la DGPSA aux recommandations tirées d'une vérification de 2013 de la gestion de la recherche scientifique au sein de Santé Canada (Santé Canada, 2013a). Les recommandations englobaient notamment la mise en œuvre d'une structure de gouvernance accrue au niveau des Directions générales pour les travaux de recherche scientifique soutenus par la gouvernance du programme, l'optimisation des pratiques existantes pour définir le spectre de la recherche scientifique, la présentation en détail des plans de recherche scientifique, le suivi et la déclaration des dépenses et du personnel se consacrant à la recherche scientifique ainsi que la production de rapports sur le rendement de la recherche scientifique.

Des représentants de la Division de la recherche réglementaire ont aussi souligné que la fonction de recherche avait connu des difficultés sur le plan des ressources. En 2012, le nombre de chercheurs scientifiques est passé de 11 à 8 par suite d'un exercice de réduction des effectifs à l'échelle du gouvernement. En plus de signaler une baisse proportionnelle du nombre de projets de recherche, des représentants de la DPBTG ont mentionné qu'une réduction des effectifs signifiait que l'on devait laisser partir un savoir-faire scientifique spécialisé dans certains domaines. La fonction de recherche a également dû composer avec de plus petits budgets de fonctionnement ainsi qu'avec des budgets limités pour la participation à des conférences internationales, soit le principal moyen de formation des chercheurs scientifiques.

5.4.6 Surveillance et contrôle après la mise en marché

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour améliorer la surveillance post-commercialisation des produits biologiques, mais certaines difficultés subsistent avec la déclaration de réactions indésirables à des produits biologiques et l'utilisation de données de rapports sur des réactions indésirables. Santé Canada n'a pas d'approche normalisée ni de mécanisme centralisé pour assurer un suivi systématique de ses activités de signaux et de sa réponse aux mesures de suivi recommandées qui découlent d'évaluations des signaux menées à bien.

Après avoir émis une autorisation de mise en marché, Santé Canada est responsable de la surveillance après la mise en marché – également connue sous le nom de pharmacovigilance – pour conserver un équilibre entre les avantages et les risques associés aux produits. Santé Canada décrit la pharmacovigilance comme « le savoir scientifique et les activités liés à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables d'un médicament ou de tout autre problème lié à un médicament » (DPSC, 2009).

Alors que la déclaration des effets indésirables a toujours été l'un des piliers de l'approche de Santé Canada (et d'autres organes de réglementation) en matière de pharmacovigilance, surtout pour les produits pharmaceutiques, des représentants de la DPSC ont indiqué que cet élément est moins important d'une certaine façon lorsqu'il est question de la surveillance des produits biologiques après la commercialisation. Étant donné que bon nombre de produits biologiques sont utilisés pour traiter des maladies rares qui apparaissent dans de petites populations, ces produits présentent un nombre limité d'expositions dans la population en général; par conséquent, ils mènent à un nombre plus limité de déclarations d'effets indésirables. Par conséquent, les organes de réglementation doivent se fier davantage à d'autres sources de données sur l'innocuité après la mise en marché, notamment des données internationales, l'information fournie par les TAMM et des rapports d'études de cas individuels. De plus, étant donné le faible nombre d'expositions et le fait que la plupart des réactions indésirables à des produits biologiques surviennent à long terme, des études épidémiologiques à plus long terme sont nécessaires si l'on veut obtenir une vision plus complète du profil d'innocuité d'un produit.

Au cours de la dernière décennie, les organismes de réglementation ont de plus en plus reconnu la nécessité de renforcer la surveillance après la mise en marché pour mieux protéger la santé et la sécurité des patients. Dans le cadre de son initiative de modernisation de la réglementation plus vaste et de son déplacement prévu vers une approche de réglementation axée sur le cycle de vie des produits, Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour renforcer son approche de surveillance et de contrôle après la mise en marché. Ces initiatives ainsi que les défis et enjeux à résoudre sont abordés ci-après en portant une attention particulière à ceux qui sont les plus pertinents du point de vue des produits biologiques.

Améliorer la déclaration et l'analyse des effets indésirables

En vertu du Règlement sur les aliments et drogues, les « rapports sur les réactions indésirables graves aux drogues » sont obligatoires pour les fabricants. En outre, les professionnels de la santé, les établissements et les membres du public peuvent soumettre des rapports sur les effets indésirables sur une base volontaire. Le Règlement sur les CTO contient également des exigences en matière de déclaration obligatoire des effets indésirables pour les établissements centraux. Le texte ci-dessous fournit des renseignements plus détaillés sur les exigences en matière de déclaration d'effets indésirables.

Déclaration d'effets indésirables au Canada pour les produits biologiques

- **Fabricants :** En vertu du Règlement sur les aliments et drogues, les « rapports sur les réactions indésirables graves aux drogues » sont obligatoires pour les fabricants. Les fabricants doivent rapporter tous les renseignements concernant une réaction indésirable grave dans les 15 jours après les avoir reçus ou après en avoir pris connaissance, que la réaction soit survenue à l'intérieur ou à l'extérieur du Canada. Les rapports complétés peuvent être envoyés par la poste ou par télécopieur à Santé Canada. Depuis 2001, les fabricants sont également tenus de préparer des rapports récapitulatifs annuels sur tous les effets indésirables survenus dans l'année précédente et leurs analyses sur ces incidents, puis ils doivent soumettre ces rapports à Santé Canada sur demande.
- **Professionnels de la santé, établissements et membres du public :** La déclaration des réactions indésirables se fait sur une base volontaire pour ces intervenants. Des rapports normalisés sont disponibles pour les consommateurs et les professionnels de la santé, et ils peuvent être envoyés par la poste, par télécopieur ou par Internet. Les réactions indésirables peuvent également être rapportées par téléphone.
- **Déclaration des réactions indésirables pour les CTO :** D'après le Règlement sur les CTO, les établissements centraux menant une enquête sur « un effet indésirable grave qui pourrait impliquer la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent » doivent rapporter les renseignements sur cet effet indésirable à Santé Canada. Les établissements centraux doivent déposer un rapport préliminaire dans les 24 heures après le début de l'enquête, et des mises à jour dans les 15 jours après le début de l'enquête, puis tous les 15 jours, jusqu'à ce que le rapport final soit déposé.

- Par ailleurs, le Règlement sur les CTO oblige les établissements qui ne sont pas des établissements fournisseurs (comme les établissements de transplantation) à aviser les établissements fournisseurs et les importateurs s'ils ont des motifs raisonnables de croire qu'une erreur, qu'un accident ou qu'une réaction indésirable inattendue est survenu.

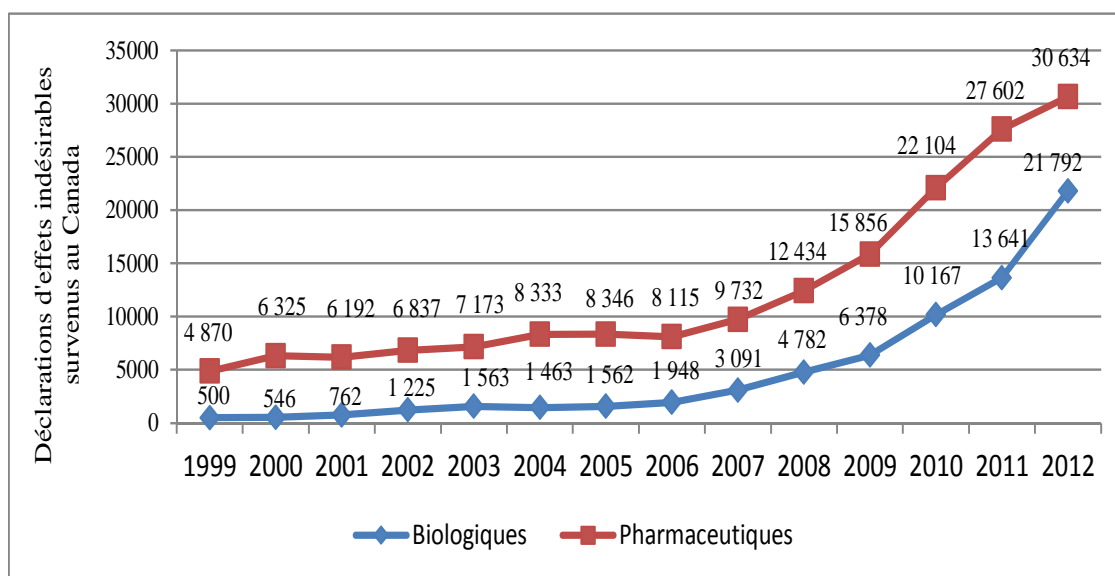
Tous les rapports sur les effets indésirables sont présentés au Programme Canada Vigilance, qui a été créé en 2007 en remplacement du Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments. Depuis lors, la déclaration d'effets indésirables a augmenté de façon spectaculaire.

La Figure 2 montre la croissance du nombre de déclarations d'effets indésirables nationales relatives aux produits biologiques reçues par Santé Canada entre 1999 et 2012; les produits pharmaceutiques sont compris à titre de comparaison⁴⁰. Au total, 70 112 rapports d'effets indésirables ont été reçus pour les produits biologiques. Le nombre annuel de rapports relatifs aux produits biologiques a augmenté de 4 258 % au cours de cette période, passant de 500 rapports en 1999 à 21 792 rapports en 2012. La plus grande partie de cette augmentation s'est produite depuis 2007. Les données sur la déclaration d'effets indésirables relatifs aux produits biologiques englobent plusieurs types de produits différents, y compris les produits de la biotechnologie, les composants du sang, les CTO, les produits radiopharmaceutiques, les vaccins et les diagnostics. La grande majorité des rapports de produits biologiques (82 %) concernent des produits de la biotechnologie.

Les déclarations d'effets indésirables survenus au Canada ne représentent qu'une fraction du nombre total de déclarations d'effets indésirables reçues par Santé Canada, puisque les déclarations d'effets indésirables survenus à l'étranger, qui représentent plus de 90 % de toutes les déclarations reçues, ne sont pas entrées dans la base de données de Canada Vigilance. Pour améliorer la déclaration et l'analyse des effets indésirables, y compris l'analyse des déclarations des effets indésirables survenus à l'étranger, Santé Canada a mis en œuvre la transmission électronique des déclarations des effets indésirables pour l'industrie en avril 2013 et espère recevoir plus de 80 % de toutes les déclarations d'effets indésirables de TAMM par voie électronique d'ici décembre 2014. Santé Canada avait déjà mis en œuvre un système de déclaration électronique à l'intention des professionnels de la santé en 2013 qui permet à ces derniers de soumettre directement des rapports d'effets indésirables en passant par le site Web MedEffet.

⁴⁰ Ces données ont été tirées de la base de données de Canada Vigilance par Santé Canada.

Figure 2 : Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada reçues relativement aux produits biologiques et pharmaceutiques



En plus de mettre en place un processus de déclaration électronique, Santé Canada s'est attaqué au problème de longue date de la sous-déclaration des effets indésirables par les professionnels de la santé de plusieurs façons (voir le Tableau 6 pour connaître les points de vue des intervenants clés à l'externe sur les obstacles à la déclaration des effets indésirables ainsi que leurs suggestions d'amélioration). Voici quelques initiatives mises en place dans ce domaine : produire un document d'orientation pour aider les professionnels de la santé à déclarer les effets indésirables (DPSC, 2011a); offrir des activités de sensibilisation aux professionnels de la santé en passant par les employés travaillant dans les régions; faire appel à Agrément Canada, l'organisme responsable de l'accréditation des hôpitaux et autres établissements de soins de santé canadiens, pour mettre en place les normes relatives à la déclaration d'effets indésirables dans le système actuel d'accréditation, qui ont été publiées en janvier 2013.

Tableau 6 : Points de vue des intervenants clés à l'externe sur la déclaration des réactions indésirables

Obstacles perçus	Solutions proposées
<ul style="list-style-type: none"> • Manque de clarté relativement aux exigences de déclaration. Exemples : <ul style="list-style-type: none"> - qui est responsable de produire la déclaration, surtout si le patient est vu par plusieurs cliniciens; - nécessité de déclarer une réaction si celle-ci était attendue ou si elle est attribuable en tout ou en partie à un mauvais usage du produit; - niveau de gravité que l'événement doit avoir pour qu'il soit justifié de faire une déclaration; - nécessité de signaler les effets indésirables associés à des produits à faible risque et comment le faire. • Contraintes de temps. • Processus de déclaration perçu comme étant difficile à suivre. • Inquiétude face aux conséquences négatives possibles. • Manque de rétroaction de la part de Santé Canada pour savoir si l'information fournie sera utilisée et de quelle façon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Élargir les initiatives de marketing. • Mobiliser les associations professionnelles et industrielles pour qu'elles encouragent leurs membres à faire des déclarations. • Simplifier le processus de déclaration. • Donner une rétroaction aux personnes qui produisent des déclarations. • Examiner les approches utilisées ailleurs. • Rembourser les praticiens qui produisent des déclarations et mettre en place un processus de déclaration obligatoire.

Plus récemment, le 6 décembre 2013, le Projet de loi C-17, la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa) a été annoncé; il est présentement à l'étape de la deuxième lecture (GC, 2013a). Cette loi propose des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* qui devraient améliorer la capacité de Santé Canada de recueillir de l'information sur l'innocuité après la commercialisation, y compris une proposition de modification prévoyant la déclaration obligatoire des réactions indésirables de la part des établissements de santé⁴¹.

Malgré les progrès réalisés dans ces secteurs, il reste encore des problèmes à régler avec la déclaration des réactions indésirables, surtout pour les CTO, le sang et les composants du sang ainsi que les vaccins. Pour ce qui est des CTO, les participants aux groupes de discussion représentant les établissements de CTO ont exprimé des inquiétudes au sujet du manque de clarté qui entoure les exigences relatives aux déclarations des effets indésirables, des erreurs et des accidents, et aux mesures d'atténuation des risques pour les établissements centraux de CTO. Par exemple, quand une réaction indésirable est observée mais que les établissements ne sont pas sûrs de la cause, il est difficile de savoir s'il est nécessaire de la déclarer et d'en informer les autres intervenants dans les 24 heures. De même, lorsqu'une quarantaine est nécessaire, il est difficile de savoir si elle s'applique ou non à tous les tissus provenant du même donneur. Les participants aux groupes de discussion ont également exprimé des préoccupations au sujet du processus de déclaration d'effets indésirables. En particulier, l'obligation d'aviser Santé Canada d'une réaction indésirable, d'une erreur soupçonnée ou d'un accident dans les 24 heures est considérée comme excessive dans certaines circonstances. Les participants étaient d'avis que ces exigences réglementaires ne tenaient pas entièrement compte des conséquences d'informer les intervenants d'un problème qui peut finalement s'avérer inexistant. Il existe également un besoin perçu pour une définition plus claire des termes « réaction indésirable », « erreur » et « accident », et pour des directives de déclaration plus limpides, selon le type de CTO utilisé. Santé Canada a publié un document d'orientation à l'intention des établissements de CTO qui décrit les exigences réglementaires, notamment celles concernant les réactions indésirables et la déclaration des erreurs et des accidents, ainsi qu'une brochure sur la déclaration des erreurs et des accidents.

Les participants aux groupes de discussion ont généralement convenu que Santé Canada n'assurait pas suffisamment le suivi avec les organisations après la déclaration d'une erreur, d'un accident ou d'une réaction indésirable. Plutôt que de recevoir une lettre type pour les remercier de leur déclaration, les participants ont dit qu'ils seraient heureux de recevoir des suggestions de Santé Canada en ce qui concerne les moyens de prévenir des incidents semblables à l'avenir. D'autres suggestions adressées à Santé Canada comprenaient la distribution de rapports de synthèse sur les effets indésirables sur une base annuelle pour donner aux établissements de CTO une idée de ce que les autres établissements déclarent et de ce qu'ils peuvent faire pour prévenir des problèmes similaires dans leur propre organisation, et l'intégration d'études de cas en annexe aux documents d'orientation pour illustrer les étapes appropriées d'atténuation des risques après une réaction indésirable. Les participants ont souligné que, en tant qu'entité chargée de

⁴¹ Santé Canada avait d'abord annoncé son intention de rendre obligatoire la déclaration des réactions indésirables graves de la part des établissements de santé dans le cadre du PASPAC; une disposition relative à la déclaration obligatoire par les établissements de santé a été incluse dans le Projet de loi C-51 en 2008, qui n'a pas été adopté.

l'amélioration de la sécurité des CTO au Canada, un aspect important du rôle de Santé Canada devrait être d'encourager la collaboration et le partage d'information avec et entre les établissements de CTO au sujet des meilleures pratiques, afin d'améliorer la conformité aux exigences réglementaires.

En ce qui concerne le sang, les informateurs clés externes ont noté qu'il pourrait être nécessaire de clarifier les exigences relatives à la déclaration d'effets indésirables au SSIT et à Santé Canada, respectivement. Comme indiqué précédemment dans le présent rapport, le SSIT est un système de surveillance volontaire impliquant une collaboration entre les hôpitaux, les provinces et territoires, les fabricants de produits sanguins et l'ASPC pour surveiller les effets indésirables associés aux transfusions.

Dans le même ordre d'idées, des représentants de la DPSC ont laissé entendre qu'il y a peut-être un grave problème de sous-déclaration au Programme Canada Vigilance des réactions indésirables au sang, aux CTO et aux vaccins. Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait que l'ASPC et/ou les provinces et les territoires ont également des responsabilités dans le domaine de la surveillance post-commercialisation de ces produits par l'intermédiaire du SSIT, du SSCTO et du SCSESSI. Même si la DPSC et l'ASPC collaborent régulièrement pour rapprocher des données provenant de rapports sur des réactions indésirables à de tels produits dans leurs bases de données respectives, des dispositions relatives à la confidentialité empêchent la DPSC d'accéder directement aux bases de données de l'ASPC et à celles des provinces et des territoires. Par conséquent, la DPSC n'a pas accès à des données exhaustives de rapports de réactions indésirables à de tels produits, ce qui limite l'utilité de ces données du point de vue de la surveillance post-commercialisation. En 2010, le document *Leçons à retenir : Réponse de l'ASPC et de Santé Canada à la pandémie de grippe H1N1 de 2009* avait recommandé que les parties en cause (ASPC, Santé Canada ainsi que les provinces et les territoires) finalisent les ententes d'échange d'information sur la surveillance des vaccins entre les administrations et mettent en œuvre un système de surveillance intégrée pour l'immunisation, y compris la surveillance des événements indésirables (ASPC et Santé Canada, 2010).

Des représentants de la DPSC ont fait savoir que la Direction prévoyait créer un réseau de surveillance des CTO en regroupant certains des principaux centres de greffe au Canada. Par cette initiative, on veut s'attaquer au fait que certaines réactions indésirables observées dans les centres de greffe d'organes n'étaient pas déclarées aux établissements fournisseurs, qui sont responsables de signaler de telles réactions à Santé Canada. En établissant un lien entre les principaux centres de greffe d'organes, les établissements fournisseurs et Santé Canada, le réseau devrait faciliter la déclaration des réactions indésirables à Santé Canada en plus de favoriser une communication ouverte entre les centres de greffe et Santé Canada relativement à l'utilité de ces rapports.

Amélioration de la détection et de l'évaluation des signaux

En plus d'améliorer la déclaration et l'analyse des effets indésirables, Santé Canada a également cherché ces dernières années à améliorer la détection et l'évaluation des signaux liés à l'innocuité en utilisant un plus grand nombre de sources d'information qu'avant afin de surveiller adéquatement les signaux et en élaborant des procédures opérationnelles normalisées (PON) pour guider le processus. Santé Canada définit un signal comme une « nouvelle association potentiellement causale ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un évènement ou un ensemble d'évènements reliés, indésirables ou bénéfiques, dont la probabilité est estimée assez élevée pour justifier des mesures de vérification supplémentaires » (DPSC, 2012d).

Les sources surveillées pour détecter des signaux potentiels comprennent la littérature scientifique, les communications avec les médias, les communications publiques d'autres organismes de réglementation, les renseignements de sécurité des TAMM (tels que les déclarations sur les effets indésirables et les rapports périodiques de pharmacovigilance), l'information provenant des bureaux chargés des activités préalables à la commercialisation de Santé Canada et les renseignements sur les effets indésirables soumis volontairement au Programme Canada Vigilance ou à d'autres bases de données sur les effets indésirables (DPSC, 2013).

Santé Canada a commencé à élaborer et à mettre en œuvre des stratégies, comme une surveillance ciblée et l'exploration de données, pour suivre systématiquement les rapports de réactions indésirables en vue de repérer d'éventuels signaux de sécurité. Des représentants de la DPSC ont indiqué que l'exploration de données risque d'être peu utile dans la surveillance post-commercialisation des produits biologiques puisque bon nombre des produits biologiques sont utilisés dans de petites populations, ce qui, par conséquent, ne donne pas un nombre suffisant de rapports de réactions indésirables dans la base de données de Canada Vigilance pour soutenir l'exploration de données. Toutefois, la DPSC assure une surveillance ciblée à l'aide des données de Canada Vigilance pour ce qui est d'évènements indésirables ciblés touchant certains médicaments ciblés.

Des représentants de la DPSC ont souligné que, alors que la surveillance post-commercialisation des produits pharmaceutiques se fie grandement à l'analyse des rapports de réactions indésirables pour repérer des signaux de sécurité, la surveillance post-commercialisation des produits biologiques compte davantage sur les RPPV et les données internationales tirées de l'analyse de la littérature ainsi que sur les interactions avec d'autres organes de réglementation. Par exemple, la DPSC participe à des téléconférences trimestrielles avec la FDA, la TGA et l'EMA pour

comparer les signaux de sécurité et compte un médecin hygiéniste détaché auprès de l'EMA qui participe à son comité sur les risques en matière de pharmacovigilance. Des représentants de la DPSC ont ajouté que les histoires cliniques individuelles constituent une source importante de signaux de sécurité pour les produits biologiques puisque peu d'études de suivi de ces produits sont réalisées par les fabricants en raison du faible nombre de patients exposés. La DPSC a constaté que la plupart des signaux détectés pour les CTO et le sang proviennent de rapports d'études de cas individuelles.

La DPSC compte également des registres de données longitudinales qui permettent de faire un suivi auprès des patients au sujet de maladies ou de médicaments en particulier.

Dans la DPSC, deux bureaux sont chargés de surveiller les sources pour détecter des signaux potentiels se rapportant aux produits biologiques, comme le résume le Tableau 7. Le Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés (BIIEPSC) surveille les déclarations d'effets indésirables pour détecter des signaux potentiels liés à l'innocuité, tandis que le Groupe de travail en matière de détection et de coordination des signaux du Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés (GT DCS BPBBSNC) est chargé de surveiller toutes les autres sources d'information pour les signaux potentiels liés aux produits biologiques.

Tableau 7 : Bureaux de la DPSC chargés de la détection des signaux des produits biologiques

Bureau	Responsabilité
Bureau de l'information sur la sécurité et l'efficacité des produits de santé commercialisés (BIIEPSC)	Assure le contrôle des déclarations spontanées d'effets indésirables présentées au Programme Canada Vigilance en utilisant l'examen des cas et l'analyse de séries de cas, la surveillance ciblée et l'exploration de données.
Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturelle commercialisés (BPBBSNC)	Dans ce bureau, le Groupe de travail en matière de détection et de coordination des signaux du Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés (GT DCS BPBBSNC) est chargé de détecter des signaux potentiels concernant les produits biologiques en contrôlant toutes les autres sources d'information.

La DPSC a élaboré un processus normalisé pour détecter et évaluer les signaux de sécurité, sans égard au type de produit en cause. Lorsqu'un signal potentiel est détecté et a fait l'objet d'une évaluation préliminaire, il est présenté au comité de priorisation des signaux, qui l'examine. Le comité est chargé de classer les signaux potentiels de l'une des trois façons suivantes :

- un *signal détecté*, si l'information suggère l'existence d'un lien entre le produit et l'événement et que la gestion des risques est possible;
- un *problème de produit potentiel en attente d'information complémentaire*, si l'information pour confirmer le lien est insuffisante pour le moment, mais qu'elle pourrait devenir disponible dans les 18 mois pour permettre la gestion des risques;
- un *signal rejeté*, si l'information pour confirmer le lien entre le produit et l'événement est absente pour le moment et qu'il est peu probable qu'elle devienne disponible prochainement, ou si la gestion des risques est impossible quelles que soient les conclusions de l'enquête (DPSC, 2012d).

Les signaux identifiés sont affectés à l'évaluation des signaux, au cours de laquelle les évaluateurs procèdent à un examen critique complet de la preuve disponible, analysent les options possibles de gestion des risques et formulent recommandations quant aux mesures à prendre (DPSC, 2012e). Les recommandations potentielles peuvent être : exiger une surveillance standard ou améliorée; demander des renseignements complémentaires du TAMM; exiger que le TAMM procède à une évaluation des avantages et des risques; élaborer un plan de pharmacovigilance ou un plan de gestion des risques; recommander des changements à l'étiquetage du produit; recommander la délivrance d'une communication des risques; exiger un examen par le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM); et recommander une analyse complète du problème pour déterminer si le produit doit être retiré du marché canadien.

Un grand nombre de procédures opérationnelles normalisées ont été élaborées au cours des dernières années pour soutenir la détection, la priorisation et l'évaluation des signaux, tandis que d'autres sont encore en cours d'élaboration.

Selon l'analyse des données administratives fournies par Santé Canada, les observations suivantes peuvent être faites relativement aux activités de détection et d'évaluation des signaux de la DPSC :

- Des 6 505 signaux détectés relativement aux produits biologiques entre 2008 et 2012, environ 97 % ont été rejetés avant la tenue d'un examen préliminaire, tandis que moins de 1 % ont été classés prioritaires au niveau de l'évaluation des signaux. Voici les principaux motifs consignés de rejet des signaux de produits biologiques à la première évaluation : confusion au niveau des indications (46 %); aucun problème de sécurité constaté (22 %); produit non commercialisé au Canada (10 %).
- Au total, 113 évaluations de signaux pour les produits biologiques ont été réalisées entre 2005 et 2012. Les sources les plus couramment enregistrées relativement aux signaux liés à l'innocuité étaient le TAMM (38 %) et le GT DCS BPBBSNC (18 %). Il est toutefois important de noter que le GT DCS BPBBSNC est chargé de détecter les signaux potentiels liés à l'innocuité de toutes les sources possibles et qu'il n'est pas en lui-même une « source » de signaux. Cela témoigne de la nécessité d'une plus grande clarté dans l'enregistrement de l'information.
- Les recommandations les plus courantes ressortant de l'évaluation des signaux pour les produits biologiques étaient la surveillance standard (28 %), la demande de renseignements supplémentaires sur la sécurité (26 %) et les changements à l'étiquetage du produit (21 %).

Des représentants de la DPSC ont expliqué que, par comparaison avec les produits pharmaceutiques, la DPSC utilise un seuil plus bas pour cibler les éléments qui pourraient constituer des signaux dans le cas des produits biologiques. Ils ont aussi noté que la plupart des réactions indésirables liées aux produits biologiques sont de nature grave; toutefois, étant donné que les données sur l'exposition sont insuffisantes, les signaux relatifs aux produits biologiques font plus souvent l'objet d'une surveillance continue. Voir l'Annexe C pour obtenir plus de détails.

L'analyse ci-dessus a été compliquée par plusieurs limites dans les données. Par exemple, les activités de détection et d'évaluation des signaux sont suivies dans une série de feuilles de calcul Excel tenues par différents groupes au sein de la DPSC, plutôt que dans une base de données intégrée ou centralisée accessible à toutes les parties concernées. Il n'est pas possible de relier ou d'apparier facilement les données contenues dans ces feuilles de calcul; des identificateurs uniques sont affectés à l'évaluation des signaux, mais pas à leur détection. Par conséquent, l'appariement entre les données sur la détection et sur l'évaluation des signaux doit être effectué manuellement. En outre, il existe de nombreuses incohérences dans la façon dont les données sont enregistrées, ainsi que des données manquantes, ce qui compromet la fiabilité et la validité des données. Il existe aussi une utilisation généralisée des champs de texte ouverts pour la saisie des données, ce qui nécessite un codage fastidieux pour permettre la quantification ou l'analyse.

En outre, il n'y a jamais eu de mécanisme ou d'outil centralisé en place pour le suivi systématique de la réponse de Santé Canada aux actions recommandées découlant de l'évaluation des signaux. En 2011, dans le cadre de sa vérification du programme des produits pharmaceutiques, le BVG a recommandé qu'un tel système soit mis en place. Alors qu'un outil de suivi des recommandations de sécurité pour les produits pharmaceutiques a été mis en place récemment (Santé Canada, 2013o), cet outil est propre à la DPT et se limite à des actions qui relèvent de son domaine de responsabilité (c.-à-d. les changements à l'étiquetage des produits). Un système similaire n'a pas encore été mis en place pour suivre la réponse de Santé Canada aux actions recommandées qui relèvent de la compétence d'autres directions, ou sa réponse aux recommandations sur les signaux pour les produits biologiques. Selon les représentants du Programme, on envisagera de mettre éventuellement en œuvre un système de suivi des résultats des signaux liés aux produits biologiques.

Mise en œuvre de la planification de la gestion des risques et de la pharmacovigilance

La planification de la gestion des risques consiste à détailler les risques potentiels posés par un produit de santé et les mesures à prendre pour réduire les méfaits (Santé Canada, 2009b), tandis que la planification de la pharmacovigilance réfère à la phase d'élaboration pré-autorisation d'un processus de suivi pour recueillir des renseignements de sécurité sur une base continue après qu'un médicament ait été mis en marché. Dans le cadre du PASPAC, Santé Canada visait la mise en œuvre d'une approche plus structurée, globale et systématique pour la planification de la pharmacovigilance, et, en complément aux plans de pharmacovigilance (PPV), la création d'un nouveau programme demandant à l'industrie de soumettre des plans de gestion du risque (PGR) sur une base volontaire. Santé Canada souhaitait finalement proposer des modifications législatives et réglementaires pour obliger les fabricants à présenter des PGR et des PPV régulièrement dans le cadre du processus antérieur à la mise en marché.

Exigences relatives aux PGR au Canada

Composantes obligatoires :

- des spécifications de sécurité résumant tous les renseignements importants sur la sécurité du produit, y compris les lacunes dans les connaissances;

- un plan de pharmacovigilance comprenant les problèmes de sécurité connus ou potentiels et les méthodes qu'utilisera le fabricant pour suivre les nouveaux renseignements sur la sécurité;
- un plan de minimisation des risques ayant pour but de proposer des outils de minimisation de tout risque connu ou potentiel.

Présentation d'un PGR :

- en tant que composante d'une demande d'homologation de produit;
- à la demande de Santé Canada dans tous les cas où le Ministère le juge pertinent pour les décisions portant sur les risques et les avantages, comme une nouvelle substance active, un changement dans l'indication, ou l'introduction d'un produit dans une classe avec un risque de sécurité déjà présent.

Depuis l'annonce de ces plans, la planification de la pharmacovigilance a été intégrée au concept plus large de planification de la gestion des risques. En 2009, Santé Canada a adopté les lignes directrices E2E de l'ICH sur la planification de la pharmacovigilance et a établi des exigences provisoires pour les PGR sur la base des lignes directrices de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Des représentants du Programme ont indiqué que la DPBTG demande présentement que l'on soumette des PGR pour toutes les PDN de produits biologiques et pour les SPDN qui contiennent des données cliniques. La DPSC examine tous les PGR soumis avec une demande préalable à la commercialisation et tous les PGR soumis dans les présentations subséquentes postérieures à la mise en marché. Entre 2009 et 2013, la DPSC a reçu un total de 187 PGR et a exécuté (c.-à-d. examiné) 193 PGR. Voir l'Annexe C pour obtenir d'autres détails.

À l'heure actuelle, Santé Canada n'a pas le pouvoir d'obliger la présentation de PGR. Alors que certains articles proposés dans le Projet de loi C-17 pourraient accorder un pouvoir plus large à Santé Canada en lui permettant d'imposer des conditions aux autorisations de mise en marché, on ignore si Santé Canada a des plans précis pour aller de l'avant avec le pouvoir d'obliger les PGR dans l'avenir. En revanche, l'EMA et la FDA ont toutes deux l'autorité légale d'obliger la soumission de PGR et d'imposer des amendes pour non-conformité (DPSC, 2009). Depuis 2007, la FDA a l'autorité d'obliger les promoteurs à soumettre une Stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (SEAR) pour veiller à ce que les avantages d'un médicament l'emportent sur les risques (gouvernement des É.-U., 2007), et peut le faire pour les nouveaux médicaments et pour les médicaments déjà sur le marché, selon les critères spécifiques. Dans l'UE, depuis la mise en place de la nouvelle législation de pharmacovigilance en juillet 2012, les PGR sont obligatoires pour toutes les présentations de nouvelle autorisation de commercialisation, et ils sont aussi généralement exigés lorsque survient un changement significatif dans l'autorisation, comme un nouveau dosage, une nouvelle voie d'administration ou une nouvelle indication. Les PGR peuvent également être exigés chaque fois qu'il y a une préoccupation au sujet d'une menace touchant le rapport des avantages et des risques d'un médicament, ou être soumis à l'initiative du fabricant pour les questions de sécurité nouvellement relevées. La législation de l'UE exige également qu'un résumé du PGR soit rendu public (EMA, 2013a; DPSC, 2009).

Améliorer les rapports de pharmacovigilance des fabricants après la mise en marché

Le Rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV) est un rapport international normalisé soumis par un fabricant aux autorités de réglementation sur l'innocuité d'un produit médical commercialisé à l'échelle mondiale (DPSC, 2012c). Au Canada, les RPPV doivent couvrir les renseignements des six derniers mois. Ils peuvent être soumis volontairement par les fabricants, ou Santé Canada peut exiger qu'un fabricant soumette un RPPV si un problème de sécurité est décelé (DPSC, 2012c). La soumission de rapports périodiques de pharmacovigilance peut également être nécessaire à la suite d'un AC-C ou d'un autre engagement postérieur à l'autorisation de marché, ou être négociée au cours du processus d'autorisation. Autrement, les RPPV ne sont pas obligatoires en vertu de la réglementation en vigueur.

Entre les années civiles 2009 et 2013, la DPSC a reçu 729 RPPV (tant demandés que non demandés) et a exécuté (c.-à-d. examiné) 726 RPPV (tant demandés que non demandés). De plus, entre les exercices 2009-2010 et 2013-2014, la DPBTG a accepté un total de 44 RPPV-C (confirmatifs). Voir l'Annexe C pour obtenir plus de détails.

Dans son PASPAC, Santé Canada prévoyait consolider son programme existant de collecte et d'examen des RPPV et proposait des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* pour lui donner l'autorité législative d'obliger les fabricants à soumettre des RPPV. Santé Canada a mis en place deux niveaux d'examen des RPPV et a établi des normes de rendement à cet effet. Plus récemment, il a annoncé qu'il se dirigeait vers l'adoption de la directive de l'ICH EC2 (R2) et l'acceptation de rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) « afin de s'aligner sur les meilleures pratiques internationales et de réduire le fardeau de l'industrie en leur permettant de présenter soit [un RPPV ou un RPEAR] pour satisfaire aux exigences réglementaires applicables au Canada » (Santé Canada, 2013l).

Les « exigences réglementaires applicables » en question font partie de l'article C.01.018 du Règlement sur les aliments et drogues, qui, depuis 2011, oblige les TMM à analyser les données sur les effets indésirables des médicaments et à préparer un rapport de synthèse annuel, qui doit être présenté à la demande de Santé Canada. Ainsi, le RPEAR peut maintenant être soumis pour satisfaire à l'exigence relative à la présentation d'un rapport de synthèse annuel.

Ailleurs, la soumission de RPPV est obligatoire dans l'UE depuis 2001 pour tous les produits autorisés (Directive du Conseil, 2001, p. 96), bien que la nouvelle législation sur la pharmacovigilance renonce à l'obligation de soumettre des RPPV systématiquement pour les médicaments génériques et les médicaments bien établis (EMA, 2013d, p. 7). De même, depuis au moins 1996, la FDA a le pouvoir d'obliger les demandeurs à soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance après la mise en marché pour chaque demande approuvée, sur une base trimestrielle dans les trois premières années suivant la date d'approbation des É.-U. et annuellement par la suite (gouvernement des É.-U., 1996, art. 314,80(2))⁴².

⁴² La FDA des É.-U. a annoncé récemment qu'elle accepterait les rapports périodiques de pharmacovigilance sous la forme d'un RPEAR (FDA, 2013b).

L'EMEA et la FDA ont toutes deux l'autorité législative d'obliger le TAMM à préparer et à soumettre des études de sécurité post-autorisation (EMEA, 2013b; FDA, 2011). Le Projet de loi C-17 annoncé récemment propose une modification à la *Loi sur les aliments et drogues* qui permettrait à Santé Canada d'obliger les individus à fournir l'information qu'ils ont en leur possession aux fins de l'évaluation des risques graves pour la santé et d'obliger les fabricants à compiler l'information, à réaliser de nouveaux tests ou de nouvelles études ou à faire le suivi de l'expérience dans le but d'obtenir des renseignements supplémentaires. Le Projet de loi C-17 propose aussi de permettre à Santé Canada d'imposer des modalités pour les autorisations de mise en marché et de modifier ces mêmes modalités au besoin.

Mise en œuvre de normes de service pour les activités postérieures à la mise en marché

Dans le cadre des efforts visant à mettre en œuvre une approche normalisée de surveillance après la mise en marché, la DPSC a fixé des cibles de rendement pour certaines de ses activités de surveillance. Pour les cibles liées aux déclarations d'effets indésirables, la DPSC a fixé comme objectif de respecter la norme dans 95 % des cas, et pour les cibles liées à d'autres activités après la mise en marché, la DPSC a fixé comme objectif de respecter la norme dans 90 % des cas. Des cibles sont actuellement en cours d'élaboration pour les évaluations de causalité, le contenu des communications des risques et la diffusion des communications des risques (DPSC, 2012b). Voir l'Annexe C pour plus de renseignements.

En avril 2007, la DPSC a adopté des normes de rendement non officielles pour l'évaluation des signaux en fonction du nombre de jours ouvrables entre l'affection de l'évaluation du signal et son approbation. Les normes varient selon le niveau de priorité attribué au signal : 200 jours ouvrables pour les évaluations de priorité faible, 130 jours ouvrables pour les évaluations de priorité moyenne, et 80 jours ouvrables pour les évaluations de priorité élevée. Ces normes de rendement sont devenues officielles en novembre 2011, mais ont ensuite été ajustées en avril 2012 à une seule cible de 130 jours. Les représentants de la DPSC ont indiqué que ces modifications ont été apportées en raison d'une décision prise en janvier 2012 d'arrêter l'attribution des niveaux de priorité aux signaux. Ils ont rapporté que, en vertu du nouveau système, on a tendance à intervenir plus rapidement devant des signaux prioritaires verts; par exemple, ces signaux sont marqués pour qu'ils fassent l'objet d'une surveillance continue. Une discussion sur la rapidité des activités de Santé Canada après la mise en marché se trouve à la Section 6.7.

Étendre les partenariats et l'utilisation des bases de données existantes

Enfin, Santé Canada met l'accent sur une surveillance après la mise en marché plus active grâce à la formation de partenariats avec des organisations externes et à l'utilisation des bases de données existantes. Par exemple, dans le PASPAC, Santé Canada a entrepris l'élaboration du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM). Le RIEM est mis au point en tant que réseau virtuel reliant les centres d'excellence de tout le pays, et est dirigé par quelques centres primaires possédant un leadership distinctif dans un domaine thématique des

méthodologies de recherche et des compétences (Risk Sciences International, 2012). Le RIEM devrait améliorer la capacité du Canada à résoudre les problèmes de recherche urgents immédiatement après leur apparition et à assurer la coordination nationale de la surveillance après la mise en marché, pour finalement éclairer la prise de décision en matière de réglementation.

La DPSC examine également la possibilité d'utiliser des bases de données et des dossiers de santé électroniques existants (p. ex. les bases de données provinciales, l'Institut canadien d'information sur la santé, Statistique Canada) comme des sources potentielles d'études pour appuyer la surveillance et la détection des signaux (DPSC, 2011b). Depuis 1996, la DPSC a conclu un partenariat avec la Société canadienne de pédiatrie dans le Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP), qui recueille mensuellement les données de plus de 2 500 pédiatres et sous-spécialistes en pédiatrie pour surveiller les maladies rares chez les enfants canadiens (Société canadienne de pédiatrie, s.d.). Le PCSP est passé de trois conditions à l'étude dans l'année pilote à 50 conditions actuellement à l'étude (Société canadienne de pédiatrie, s.d.).

Le Sentinel System de la FDA des É.-U. est un modèle de surveillance active après la mise en marché grâce à l'utilisation des bases de données et des dossiers de santé électroniques existants. Lancé en 2008, le Sentinel System est devenu une exigence en vertu des modifications législatives apportées à la *Food and Drug Administration Amendments Act* (article 905), qui réclamait une approche active de la surveillance et de l'analyse après la mise en marché (FDA, 2008). Le système fonctionne actuellement sous le projet pilote « Mini-Sentinel » comprenant plus de 20 partenaires. Les éléments clés du système sont notamment : la surveillance active des activités après la mise en marché grâce à l'évaluation des données électroniques sur les soins de santé recueillies systématiquement en réponse aux préoccupations de la FDA; l'évaluation des changements dans l'utilisation des produits médicaux en réponse aux mesures réglementaires de la FDA; l'utilisation d'un réseau de données distribuées dans lequel les partenaires gardent le contrôle sur les données, mais utilisent des programmes informatiques normalisés au sein de leurs institutions et partagent les résultats regroupés; le contrôle de la qualité (p. ex. les essais et l'amélioration des méthodes statistiques) (Mini-Sentinel, s.d.).

Plusieurs informateurs clés externes ont encouragé Santé Canada à coordonner la collecte des données de pharmacovigilance d'autres ministères fédéraux, ainsi que des gouvernements provinciaux et d'autres organismes, tels que les centres antipoison. Ils ont également encouragé le partage des données après la mise en marché avec les autorités d'autres administrations, car les questions de sécurité seront mises en lumière plus rapidement si une plus grande population est surveillée; en retour, cela permettra aux autorités de réglementation de réagir plus rapidement aux risques liés à la santé et à la sécurité.

5.4.7 Conformité et mise en application de la loi

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour renforcer la conformité et l'application de la loi. Il est encore difficile de produire des rapports sur les BPF par gamme de produits.

Même si la conformité et la mise en application de la loi sont souvent perçues comme l'étape finale du processus de réglementation des médicaments, Santé Canada doit superviser la conformité et assurer l'application du cadre réglementaire pour les produits biologiques, avant et après leur commercialisation. Pour respecter cette obligation, l'Inspectorat mène des inspections des établissements pour s'assurer qu'ils se plient aux exigences réglementaires relatives aux BPF ainsi que des inspections pour vérifier la conformité aux exigences des BPC et des BPV ainsi qu'aux exigences relatives au sang, aux CTO et au sperme de donneur destiné à la procréation assistée. Santé Canada réalise également des vérifications de conformité lorsqu'il reçoit des plaintes ou identifie des risques. S'il y a un cas de non-conformité, l'Inspectorat explique au fabricant les mesures qu'il doit prendre pour respecter les exigences. L'Inspectorat peut aussi prendre des mesures d'application de la loi si la partie visée ne prend pas volontairement des mesures de conformité (consultez la liste des mesures volontaires et d'application de la loi ci-dessous).

Mesures de conformité et d'application de la loi

Mesures volontaires

- Consentement à la confiscation
- Retenue du produit
- Élimination du produit
- Arrêt de la vente
- Retrait

Mesures réglementaires ou d'application de la loi

- Activités douanières
- Injonction
- Poursuite
- Confiscation
- Avis ou mise en garde publics
- Lettres au secteur et aux parties réglementées
- Arrêt réglementaire de la vente
- Fouille et saisie
- Saisie et retenue
- Suspension ou annulation de l'autorisation de commercialisation ou de l'homologation du produit
- Refus, suspension ou modification de la licence d'établissement
- Refus ou annulation d'un enregistrement
- Lettre d'avertissement

L'un des objectifs clés de Santé Canada pendant la période visée était de renforcer les outils et approches de conformité pour que l'industrie se conforme davantage au cadre réglementaire pour les médicaments (produits biologiques et pharmaceutiques). Le Ministère a entre autres mis en place de nouveaux pouvoirs et outils de conformité et d'application de la loi, resserré la vérification des essais cliniques et créé une approche fondée sur le risque pour les inspections des BPF. Plus récemment, le Projet de loi C-17 a proposé des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* qui renforceraient les pouvoirs de Santé Canada en matière de conformité et d'application de la loi.

Mettre en place de nouveaux pouvoirs et outils de conformité et d'application de la loi

Le Plan de renouveau et le PASPAC énoncent tous deux l'engagement qu'a pris Santé Canada d'établir de nouvelles autorités législatives et réglementaires pour la conformité et l'application de la loi, comme le pouvoir d'exiger l'adoption de mesures correctives et la modernisation du cadre actuel relatif aux amendes et aux pénalités (DGPSA, 2007a). De nouvelles mesures d'administration et d'application de la loi, dont les retraits obligatoires de produits thérapeutiques et l'autorité fédérale de rappeler les stocks restants d'un médicament ayant été retiré du marché pour des problèmes d'innocuité, ainsi que la création d'un cadre modernisé pour les amendes et pénalités monétaires faisaient partie du Projet de loi C-51, qui n'est pas entré en vigueur.

Le Projet de loi C-17, annoncé le 6 décembre 2013, présentait à nouveau des modifications semblables à la *Loi sur les aliments et drogues* qui se retrouvaient initialement dans le Projet de loi C-51. Plus précisément, les modifications proposées accorderaient à Santé Canada le pouvoir de retirer des produits thérapeutiques du marché s'ils présentent un risque imminent ou grave pour la santé. Les modifications prévoient aussi une hausse des amendes et des sanctions jusqu'à un maximum de 5 000 000 \$ et/ou deux ans en prison. Ces modifications, si elles sont mises en œuvre, répondraient aux préoccupations exprimées par certains informateurs clés par rapport à ce qu'ils perçoivent comme étant des options d'application de la loi relativement limitées mises à la disposition de Santé Canada.

Améliorer les inspections d'essais cliniques

En 2002, Santé Canada a lancé un programme d'inspection d'essais cliniques qui a deux objectifs : veiller à la sécurité des participants et vérifier la qualité des données tirées de ces essais cliniques. Dans le cadre de ce programme, le Ministère peut inspecter jusqu'à 2 % de tous les essais cliniques effectués annuellement au Canada, ce qui comprend aussi les essais cliniques pour les médicaments à usage humain et les produits biologiques. Santé Canada estime qu'environ 4 000 essais cliniques ont lieu chaque année au pays. Ainsi, selon la cible de 2 %, le Ministère mène 80 inspections par année.⁴³ Le choix des établissements dépend des critères de risque, soit le nombre d'essais cliniques réalisés à un seul endroit, le nombre de participants, le nombre d'effets indésirables graves et imprévus qui se sont produits à une même clinique et les observations formulées lors d'inspections précédentes. Deux cotes peuvent être attribuées : conforme et non conforme.

Ces dernières années, le BVG et le Comité sénatorial permanent ont ciblé des lacunes dans l'approche adoptée par Santé Canada pour les inspections des essais cliniques. Par exemple, le Ministère ne recueille pas toujours tous les renseignements nécessaires à l'évaluation des critères de risque pour le choix des cliniques, ne respecte parfois pas le seuil établi (2 %) pour les inspections et n'a pas prévu d'échéancier pour aviser les établissements non conformes (BVG, 2011; CSPASST, 2012). En réaction à ces commentaires, Santé Canada s'est engagé à publier des rapports annuels sur ses inspections d'essais cliniques, a revu ses procédures d'inspections

⁴³ L'échantillon n'est pas pondéré par gamme de produits.

afin d'y intégrer un calendrier pour les étapes clés, comme la notification de la non-conformité et l'examen des mesures correctives suggérées, et a mis au point un processus fondé sur le risque pour choisir les endroits à inspecter. Voici quelques-uns des critères de risque qui servent aux choix des établissements : l'étape à laquelle se trouve un médicament dans son processus de développement, la complexité de la conception des essais cliniques (y compris leur population témoin), le niveau de risques pour les Canadiens, les nouvelles formes de dosage ou de thérapie, des notifications fréquentes ou importantes d'effets indésirables, les avis des partenaires qu'il y a eu déviation des protocoles et les tendances ou thèmes émergents (Inspectorat, 2013). Selon Santé Canada, d'autres critères, comme les pratiques exemplaires internationales, pourraient être utilisés.

Santé Canada a mentionné qu'une formation sur le nouveau processus de sélection des établissements avait été offerte au personnel de l'Unité des BPC de l'Inspectorat en mai 2013 et aux évaluateurs de la DPT/DPBTG en octobre 2013. Ce processus fondé sur le risque est entré en vigueur le 1^{er} juin 2013 au moyen d'une méthode progressive qui conjugait des éléments du nouveau système de sélection à ceux de l'ancien. Lorsqu'il sera pleinement mis en œuvre et qu'il reposera sur des recherches sérieuses, il aidera le Ministère à tenir compte des préoccupations soulevées lors des entrevues concernant le manque de transparence pour le choix des essais cliniques à inspecter.

Certains intervenants clés ont l'impression que le programme est axé sur des facteurs qui, selon eux, ne sont pas pertinents à la sécurité des participants ou à la qualité de la recherche, ou qui sont déjà ciblés par d'autres sources.

Améliorer les inspections des BPF et l'octroi des licences d'établissements pour les médicaments

Pour mener leurs activités en toute légalité au Canada, les établissements qui fabriquent, emballent/étiquètent, analysent, importent, distribuent et assurent la vente en gros des médicaments doivent obtenir une Licence d'établissement pour produits pharmaceutiques (LEPP). Avant d'accorder une LEPP, l'Inspectorat vérifiera auprès de l'établissement s'il respecte les titres 2 à 4 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues relatifs aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ces BPF se rapportent aux locaux, à l'équipement, au personnel, à l'hygiène, à l'analyse des matières premières, au contrôle de la fabrication, au service du contrôle de la qualité, à l'analyse du matériel d'emballage, à l'analyse du produit fini, aux dossiers, aux échantillons, à la stabilité et aux produits stériles (GC, 2012d). L'examen des BPF des établissements nationaux se déroule sur un cycle de 24 mois pour les fabricants, les emballeurs/étiqueteurs et les laboratoires d'analyse et sur un cycle de 36 mois pour les importateurs, les distributeurs et les grossistes. Les nouveaux établissements qui demandent une LEPP doivent être prêts à subir une inspection dès le moment où ils soumettent une demande puisque l'Inspectorat mène toutes les inspections initiales dans les trois mois suivant la réception d'une demande. Une inspection régulière est effectuée dans les 12 mois suivant l'inspection initiale.

Les établissements nationaux reçoivent, en fonction du risque attribué à chaque observation formulée lors de l'inspection, l'une des deux cotes suivantes : conforme (C) ou non conforme (NC) (Inspectorat, 2012d). Il existe trois niveaux de risque; le risque 1 est le niveau le plus élevé et le risque 3 est le niveau le plus bas. Si une ou plusieurs observations se voient attribuer un risque 1, le rapport global de l'inspection pourra indiquer que l'établissement est non conforme (NC).

Les établissements de sang doivent eux aussi obtenir une LEPP et se conformer aux BPF. Pour obtenir la licence, ils doivent soumettre un dossier à l'Inspectorat ainsi qu'à la DPBTG (DGPSA, 2006). Pendant le traitement du dossier, la DPBTG peut décider de mener une ESL pour examiner les documents administratifs, observer les processus utilisés par l'établissement, demander une démonstration des appareils et analyser les dossiers de l'établissement (DGPSA, 2006). L'intervalle auquel le respect des BPF sera évalué dépendra du type d'établissement et de la complexité des activités réalisées (Inspectorat, 2010b).

Il est important de noter que, même si les exigences réglementaires des BPF s'appliquent depuis peu aux ingrédients pharmaceutiques actifs (Santé Canada, 2013e), les drogues sous forme de produits intermédiaires en vrac doivent se plier au Titre 2, de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues qui se rapportent aux exigences de BPF. Santé Canada a énoncé des directives particulières quant aux BPF pour les médicaments biologiques, le sang et les composants du sang.

Conformément au Règlement sur le sang suggéré, les établissements qui traitent le sang allogénique et les composants de sang pour les transfusions ainsi que le plasma-aphérèse destiné aux médicaments à usage humain et ceux qui importent du sang destiné à la transfusion devront obtenir une autorisation ainsi qu'une licence d'établissement. Un enregistrement d'établissement sera exigé pour les établissements qui recueillent du sang ou des composants de sang pour usage autologue ou qui exécutent des opérations de transformation sur le sang ou sur les composants du sang destinés à la distribution ou à la transfusion.

Inspections des BPF

Au cours de la période visée par l'évaluation, Santé Canada a passé en revue son programme national d'inspection des BPF afin en partie d'améliorer l'efficacité et de réaliser des économies qui lui permettraient d'atteindre une certaine stabilité dans son programme et d'éviter les retards, ce qui est un problème depuis plusieurs années (Inspectorat, 2007). L'examen visait aussi à harmoniser le programme d'inspection des BPF avec le plan stratégique de l'Inspectorat, les changements dans la réglementation de la qualité des médicaments observés à l'échelle internationale et l'harmonisation internationale des programmes d'inspection.

Les recommandations formulées à la lumière de cet examen visaient la réalisation d'inspections fondées sur le risque et d'inspections auprès d'établissements qui gèrent plusieurs sites et l'ajout de « compléments ciblés aux inspections » (Inspectorat, 2012b, p. 6). Depuis l'examen, Santé Canada a apporté un certain nombre de modifications au programme d'inspection des BPF. Santé Canada a mis à l'essai un modèle d'établissement du calendrier des inspections fondé sur

le risque du PIC/S au cours de l'exercice 2011-2012; par suite des exercices pilotes, il a révisé les procédures et politiques d'inspection pour faciliter la mise en œuvre du modèle. Voici quelques-unes des modifications apportées à la procédure et/ou à la politique d'inspection :

- modification des fréquences d'inspection pour pouvoir mieux composer avec les situations moins à risque, comme les activités d'étiquetage moins risquées;
- amélioration des fréquences d'inspection pour composer avec les situations plus risquées⁴⁴;
- mise en place de processus pour accroître la cohérence dans la présentation de notifications écrites et électroniques relatives à des inspections annoncées;
- établissement de critères de risque pour les intervalles d'inspection entre une première inspection de BPF et les inspections de BPF régulières subséquentes (jusqu'à un maximum de 12 mois);
- établissement de critères de risque pour la sélection de produits et de processus qui serviront à l'examen de la documentation;
- établissement de critères de risque pour l'échantillonnage ciblé;
- élaboration d'outils d'évaluation des risques de base pour définir des mesures de contrôle des risques pendant une inspection de BPF, y compris l'assignation de cotes et la nécessité d'accroître la fréquence des inspections.

Santé Canada a aussi revu sa politique stipulant que, à la date d'expiration, aucune nouvelle licence n'est délivrée sauf si l'inspection précédente a été effectuée dans les délais définis dans la politique. En supprimant la date d'expiration des licences, Santé Canada est allé dans le même sens que les approches internationales et a obtenu un avantage de plus : les licences restent valides, et il n'y a pas de craintes à avoir par rapport à l'expiration même si la dernière inspection n'a pas été effectuée à l'intérieur du délai stipulé dans la politique.

Au cours des dernières années, Santé Canada a également réussi à éliminer l'arriéré de travail dans les inspections de BPF et à s'approcher du nombre cible d'inspections par année. En 2008-2009, l'Inspectorat avait un arriéré de 210 inspections et avait atteint 64 % de son nombre cible d'inspections. Depuis, l'arriéré a diminué, et la proportion d'inspections ciblées menées à bien a augmenté, mais pas régulièrement. En 2011-2012, 98 % des inspections ciblées ont été menées à bien, alors que, l'année suivante, cette proportion était de 90 %⁴⁵. En 2012-2013, l'arriéré était de 34 inspections. Ces améliorations pourraient s'expliquer, en partie, par une hausse du nombre d'inspecteurs des BPF relevant de l'IRC. Voir l'Annexe C pour obtenir plus de détails.

⁴⁴ Au sens du cadre révisé, l'amélioration de la fréquence des inspections signifie une diminution du délai avant la prochaine inspection, qui peut être bref ou s'étirer jusqu'à deux ans selon le risque. Les fréquences d'inspection améliorées s'appliquent si des manquements majeurs aux obligations réglementaires ont été ciblés ou si l'Inspectorat a besoin d'une meilleure surveillance par inspection pour des stratégies d'atténuation des risques comme on pourrait retrouver pour les établissements exécutant des activités très complexes ou fabriquant des produits hautement essentiels.

⁴⁵ Le calcul de la proportion du nombre cible d'inspections englobe les inspections qui ont été supprimées du plan en raison de l'inactivité de l'établissement ou d'un autre motif de retrait par rapport au nombre total d'inspections menées à bien, même si aucune inspection n'a été menée dans les présents cas.

La décision de réaliser des inspections fondées sur le risque est cohérente avec l'approche prise à l'échelle internationale. Certains intervenants clés à l'externe ont indiqué que, si le Ministère adopte une approche de conformité et d'application de la loi fondée sur le risque, il pourrait choisir de ne pas intervenir lors d'une situation perçue comme étant à faible risque pour les consommateurs. Par ailleurs, bien que les approches axées sur le risque dans le domaine de la conformité et de l'application de la loi soient idéales pour les cas où les ressources sont limitées, elles ne permettent pas nécessairement de dresser un tableau d'ensemble de la conformité au sein de l'industrie réglementée et n'offrent pas toujours des outils pour identifier de nouveaux risques ou des risques émergents (Sparrow, 2000, p. 290).

Une initiative lancée en décembre 2011 par le Canada et les États-Unis, qui relève du Conseil de coopération en matière de réglementation (CCR), s'intéresse aux défis liés aux inspections des BPF; elle veut notamment renforcer la confiance que chaque pays a envers les rapports d'inspection des BPF menée auprès d'installations fabriquant des médicaments par l'autre pays, afin qu'il n'y ait pas de répétition inutile des activités (Groupe de travail sur les produits de soins personnels et pharmaceutiques du CCR, 2012). Les principales activités figurant sur le plan de travail sont : échanger et évaluer souvent les rapports d'inspection de chaque pays et encourager la participation des intervenants grâce à des publications sur le Web et à des réunions trimestrielles. Le Canada et les États-Unis veulent, au final, créer un cadre qui leur permettra de se fier aux rapports d'inspection de l'autre pays. Ce cadre pourrait se composer des éléments suivants : une base de données conjointe sur les BPF afin de normaliser le partage des rapports d'inspection, la communication régulière de rapports d'inspection et de mesures ou changements réglementaires importants, l'inspection conjointe de certains établissements et un forum sur lequel discuter des changements réglementaires apportés par l'un ou l'autre des pays et pour s'adapter à ces changements.

Même si les deux organisations ont le même objectif de mettre en place un plan de travail sur les BPF pour normaliser et partager les rapports d'inspection, Santé Canada et la FDA ont tous deux des approches différentes pour la rédaction de rapports. Alors que la FDA rédige ses rapports en fonction du centre qui régit diverses catégories de produits (p. ex. elle présente es données d'inspection séparément pour le Center for Veterinary Medicine [médicaments vétérinaires], le Center for Drug Evaluation and Research [médicaments à usage humain] et le Center for Biologics Evaluation and Research [produits biologiques] [FDA, 2013c]), Santé Canada regroupe l'information sur les BPF pour les médicaments pharmaceutiques, biologiques et vétérinaires. Santé Canada a indiqué qu'il a adopté cette méthode parce que son approche pour les inspections des BPF est axée sur les établissements et qu'il ne peut actuellement pas assurer un suivi des inspections en se basant seulement sur une gamme de produits. Cependant, pour que les deux pays atteignent les objectifs du plan de travail sur les BPF, ils devront adopter une approche commune pour les rapports de conformité.

Les établissements étrangers qui fabriquent des médicaments que des fabricants d'ici importent ensuite au pays doivent, comme les établissements nationaux, respecter les exigences en matière de BPF. Alors que, dans le cas des produits biologiques, les inspections font partie des ESL, l'Inspectorat effectue rarement des inspections des sites étrangers. L'Inspectorat évalue plutôt la demande initiale pour une LEPP d'un site étranger, et sa conformité aux BPF, en se basant sur les renseignements fournis par le partenaire. Les renseignements à fournir ne seront pas les mêmes si l'établissement étranger se situe dans un pays qui a conclu, avec Santé Canada, un

Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) qui est un accord entre le Ministère et un autre pays sur l'équivalence de leur programme respectif de conformité aux BPF (Santé Canada, 2009a). Jusqu'à maintenant, le Canada a signé un ARM avec les membres de l'Union européenne, la Suisse, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et l'Australie (Inspectorat, 2012f). Santé Canada estime que 76 % des produits pharmaceutiques importés au Canada proviennent de pays n'ayant pas d'ARM. Ces cinq dernières années, le Ministère a mené 35 inspections auprès de sites étrangers (Cassels, 2012). Des représentants de l'Inspectorat ont confirmé que ce nombre comprend les inspections visant à la fois les médicaments pharmaceutiques et les médicaments biologiques.

Certains intervenants clés ne faisant pas partie de l'industrie s'inquiétaient de l'absence d'inspections sur les BPF dans les pays avec lesquels le Canada n'a pas signé d'ARM, notamment la Chine et l'Inde, puisqu'ils craignent que les Canadiens soient exposés à des produits de santé de mauvaise qualité ou contrefaits. Selon la DPBTG, aucun fabricant qui possède actuellement une licence pour vendre des produits biologiques au Canada n'est situé en Chine ou en Inde. Ils se trouvent tous au Canada, en Europe, aux États-Unis et en Israël⁴⁶.

Mettre en vigueur l'enregistrement des établissements de CTO et réaliser leur inspection

Les établissements de CTO n'ont pas à obtenir de licence d'établissement ni à respecter les BPF. Cependant, le Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation exige que ces établissements s'enregistrent auprès de Santé Canada s'ils sont des établissements centraux de CTO, distribuent des CTO à d'autres organismes au Canada ou importent des CTO afin de les distribuer au pays (DGPSA, 2009).

Selon le groupe de discussion créé pour les établissements de CTO, le processus d'enregistrement est assez direct, mais, selon certains membres du groupe, le fait que des établissements, comme les agents de mise en marché et les petits établissements de santé, ne sont pas enregistrés pourrait poser des risques pour la sécurité.

Comme c'est le cas pour d'autres produits, il existe un cycle d'inspection prédéterminé fondé sur les risques pour les établissements de CTO qui vise à déterminer la conformité de ces établissements avec la réglementation. Santé Canada a commencé à inspecter les établissements de CTO pour vérifier leur conformité avec la réglementation en août 2009. Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour promouvoir la sensibilisation et la conformité au Règlement sur les CTO, notamment en procédant comme suit :

- publication d'un document d'orientation venant appuyer le Règlement sur les CTO;
- préparation d'une trousse préalable à l'inspection pour donner des renseignements et des précisions complémentaires sur les inspections menées par Santé Canada;

⁴⁶ L'héparine, un produit fabriqué en Chine et qui, jusqu'en 2008, était réglementé comme un produit pharmaceutique, est la seule exception.

- production et distribution de plusieurs fiches FAQ pour faire connaître davantage les exigences réglementaires aux intervenants;
- organisation de séances d'information partout au pays pour promouvoir la conformité dans le but de faire connaître davantage les exigences réglementaires et de créer une tribune qui permettrait aux intervenants d'établir des relations.

Selon les participants au groupe de discussion composé des établissements de CTO, la qualité des inspections est variable. Les participants étaient d'avis que, alors que certains inspecteurs sont hautement qualifiés et connaissent bien l'industrie des CTO, ce n'est pas le cas de tous. Par conséquent, certains inspecteurs porteront parfois attention à des aspects qui ne sont pas pertinents à la sécurité des produits. Dans le même ordre d'idées, les participants ont aussi constaté que les inspections ont tendance à se limiter aux « documents ». À l'inverse, les inspecteurs de la FDA passent plus de temps sur le terrain pour observer les processus et procédures. Les membres ont recommandé à Santé Canada de resserrer le processus d'inspection en améliorant sa cohérence et sa normalisation ainsi que la formation et les connaissances des inspecteurs relativement à l'industrie. L'une des suggestions du groupe était de choisir des inspecteurs qui ont de l'expérience dans l'industrie des CTO.

Les intervenants clés qui représentent l'Inspectorat ont souligné ce qui suit :

- tous les inspecteurs de l'unité STOX possèdent un diplôme universitaire en sciences (un baccalauréat au minimum);
- bon nombre d'inspecteurs de l'unité STOX comptent plus de dix ans d'expérience à ce poste;
- l'Inspectorat a donné une formation complète aux inspecteurs avant l'entrée en vigueur du Règlement sur les CTO;
- au moins un ou deux inspecteurs assistent à des conférences internationales chaque année.

Des représentants de l'Inspectorat ont aussi noté que, pour favoriser la cohérence au niveau de la prestation d'un programme national de conformité et d'application de la loi, depuis le début des inspections de CTO en 2009, les lacunes ciblées pendant les inspections sont passées en revue au cours d'une réunion conjointe du PPB (à laquelle participent l'Inspectorat, la DPSC et la DPBTG) avant la publication des rapports d'inspection. Le but de ces réunions d'échange d'information est de garantir une uniformité dans l'interprétation et l'application du Règlement sur les CTO et une vision commune de la loi.

Autres initiatives pour renforcer la conformité et l'application de la loi

Enfin, Santé Canada a lancé plusieurs autres initiatives pour consolider la conformité au cadre réglementaire pour les médicaments à usage humain, y compris les produits biologiques et pharmaceutiques, et améliorer son application.

- **Mener des inspections sur la déclaration après commercialisation.** En 2004, Santé Canada a lancé le programme d'inspection de la conformité aux exigences de déclaration postcommercialisation afin de « [vérifier si les fabricants] sont conformes aux exigences réglementaires relatives à la réception, à l'analyse et à la présentation d'information sur l'innocuité des médicaments à Santé Canada » (Inspectorat, 2012a, p. 2). En 2013, il est

devenu le programme d'inspection des Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV). Les représentants de Santé Canada ont indiqué que ce changement avait eu lieu pour que le programme s'harmonise davantage aux organismes de réglementation internationaux. En février 2013, le Ministère a adopté une approche fondée sur le risque pour fixer le calendrier des inspections et a défini de nouveaux principes à l'intention de l'industrie.

- **Resserrer la surveillance des produits importés.** Santé Canada a resserré la surveillance réglementaire autour des produits importés en créant, de concert avec l'ACIA, l'ASFC et la FDA, le Programme national de l'intégrité frontalière. Ce programme a pour but de renforcer la capacité de prendre et d'appuyer les décisions d'admissibilité à la frontière pour les produits de santé. Le programme repose sur les piliers suivants : pouvoir inspecter et prélever des échantillons de produits de santé destinés à l'importation, demander à l'ASFC de cibler et de retenir certains envois ou produits pour en déterminer l'accessibilité et prendre des mesures de conformité et d'application de la loi; utiliser les partenariats et des pratiques exemplaires; réaliser des activités de sensibilisation et d'éducation et utiliser efficacement les technologies de l'information en participant à l'Initiative du guichet unique dirigée par l'ASFC. Cette initiative veut créer une approche automatique et fondée sur le risque qui permet de détecter les marchandises à risque élevé et d'accélérer l'entrée des marchandises à faible risque (Inspectorat, 2010a).
- **Élaborer une politique sur les produits de santé contrefaits.** En 2010, dans le cadre d'une initiative connexe, Santé Canada a adopté une politique sur les produits de santé contrefaits. Le principal objectif de cette politique était « de gérer le risque pour les Canadiennes et les Canadiens et de faire enlever les produits contrefaits du marché en appliquant le niveau d'intervention le plus approprié et en avisant les parties à risque » (Inspectorat, 2010c). Selon les documents de l'Inspectorat, une stratégie anticontrefaçon et un plan de mise en œuvre progressive ont été élaborés, un groupe de travail anticontrefaçon a été mis sur pied, et l'Inspectorat a créé, en collaboration avec la GRC, un Protocole d'entente (PE) (Inspectorat, 2009, p. 24)⁴⁷.

5.4.8 Communications et engagement des intervenants

Santé Canada a entrepris un certain nombre d'initiatives pour améliorer les communications et l'engagement des parties intéressées.

Les sections précédentes portaient sur les activités que réalise Santé Canada en lien avec les quatre étapes principales du processus de réglementation : les essais cliniques, l'examen de la demande et l'autorisation de commercialisation, la surveillance et le contrôle

⁴⁷ L'Inspectorat et la GRC ont conclu une entente de principe relativement à un échange d'information en collaboration entre les parties qui donnerait le ton à l'élaboration de la Politique sur l'échange d'information (POL-0103) et du Tableau des avis juridiques concernant l'échange d'information (GUI-0106) de l'Inspectorat; pris ensemble, ces deux documents fournissent une structure administrative au processus d'échange d'information de l'Inspectorat de manière à respecter les contraintes juridiques, comme le droit législatif et les lois sur le respect de la vie privée relevant de la Charte. Il pourrait s'agir par exemple d'un échange d'information relativement à certaines personnes visées par la réglementation quand elles sont associées à de l'information sur les activités ou produits réglementés, comme des importations de médicaments présumés contrefaits. Ces documents doivent être évolutifs et être mis à jour à l'occasion pour intégrer la nouvelle jurisprudence, les nouvelles préoccupations et les changements dans les activités de l'Inspectorat.

postcommercialisation ainsi que la conformité et l'application de la loi. Tout au long de ce processus, Santé Canada communique et interagit avec les intervenants comme les organisations de consommateurs/patients, les fournisseurs de soins de santé et l'industrie. Pendant la période visée par l'évaluation, Santé Canada visait deux objectifs principaux relativement aux communications avec les intervenants et à l'engagement de ces derniers : fournir à la population canadienne plus de renseignements opportuns et accessibles sur les produits de santé et permettre aux consommateurs et autres intervenants de contribuer et de participer au système de réglementation. Les activités du Ministère dans ces secteurs sont décrites ci-dessous.

Améliorer la transparence du processus d'examen des médicaments

Dans la logique de son objectif qui consiste à fournir à la population canadienne plus de renseignements sur les produits de santé, le Ministère a lancé, en 2005, l'initiative Sommaire des motifs de décision (SMD) en vue d'améliorer la transparence du processus d'examen des médicaments. Les documents de SMD donnent aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux patients un aperçu des motifs d'ordre scientifiques et des avantages et des risques dont le Ministère a tenu compte pour autoriser la commercialisation d'un produit. Entre 2005 et septembre 2012, 47 SMD ont été publiés pour les produits biologiques.

L'évaluation de la première phase de l'initiative et le rapport publié par le BVG en 2011 sur la réglementation des produits pharmaceutiques ont donné lieu à plusieurs modifications de la phase II. Entre autres, les délais visés pour la publication des SMD ont été réduits, la capacité des titulaires d'AMM d'exiger des changements ou d'appeler des SMD a été restreinte, une section consacrée aux questions et de l'information supplémentaire sur l'analyse des risques et des avantages de Santé Canada ont été ajoutées et un tableau des activités de postautorisation (TAPA) pour les produits admissibles a été publié (DPT, 2012). La phase II du projet de SMD s'applique aux nouveaux médicaments qui contiennent de nouvelles substances actives ainsi qu'aux PBU ayant obtenu une autorisation après le 1^{er} septembre 2012.

Santé Canada a créé les TAPA en partie pour régler le problème soulevé par le BVG et selon lequel le Ministère ne communiquait pas l'information relative aux AC-C, aux rejets ou aux retraits de nouveaux médicaments (BVG, 2011, p. 18). Les TAPA fournissent des renseignements à jour sur des produits approuvés. Ils présentent un résumé des activités qui nuisent à l'utilisation efficace et sécuritaire d'un produit. Ils fournissent, par exemple, de l'information sur la déclaration d'une nouvelle utilisation d'un produit (précisant si la décision de Santé Canada était positive ou négative), les communications rédigées pour respecter les exigences (pour les produits approuvés conformément à la ligne directrice sur les AC-C) et les décisions en matière de réglementation comme l'annulation d'un DIN.

Jusqu'à maintenant, Santé Canada n'a pas utilisé les SMD pour présenter des décisions négatives, mais il a mentionné qu'il pourrait envisager de le faire (DPT, 2012, p. 1). Selon certains intervenants clés, Santé Canada diffuse relativement peu d'information sur le processus d'examen avant la commercialisation à la population. Ils ont fait remarquer que le Ministère n'indique pas quels sont les médicaments qui sont en train d'être examinés, fournit peu d'information sur la façon dont l'examen s'est déroulé et sur les conclusions formulées par les examinateurs au sujet du produit et n'offre aucun renseignement sur les réunions préalables⁴⁸ qui sont organisées avec les intervenants de l'industrie.

À titre comparatif, le site Web de la FDA, Drugs@FDA, propose une base de données consultable qui contient le dossier intégral de demande d'homologation (comprenant les rapports complets d'examen de la FDA et les lettres d'approbation, mais pas la demande elle-même) pour les médicaments d'origine ou génériques sur ordonnance approuvés et les médicaments à usage humain et produits thérapeutiques biologiques en vente libre, ainsi que toutes les versions des étiquettes de produit pour les produits approuvés depuis 1998. Le site ne semble pas avoir de document sommaire comme les SMD (FDA, 2013a). Dans l'UE, l'EMA publie un rapport européen public d'évaluation (EPAR) pour chaque médicament qui se voit attribuer, par la Commission européenne, une autorisation de commercialisation centralisée. L'information est présentée dans un résumé sous forme de questions et de réponses et sur le dépliant de l'emballage. L'EMA fournit aussi des renseignements sur les médicaments qui n'ont pas obtenu d'autorisation de commercialisation ou qui ont été suspendus ou retirés après leur mise en marché (EMA, 2013e).

En octobre 2013, la ministre de la Santé a fait savoir au Toronto Star qu'elle avait demandé à Santé Canada de « prendre les mesures nécessaires pour commencer à publier les examens de médicaments suivant un processus transparent pour s'assurer que les Canadiens et les professionnels de la santé disposent de l'information dont ils ont besoin et qu'ils souhaitent obtenir » (Toronto Star, 2013). Des consultations ont eu lieu avec des intervenants; la DPSC prévoit publier le premier examen sur l'innocuité des médicaments dans un proche avenir. Pour l'instant, on prévoit publier un bref résumé de l'examen sur l'innocuité (de trois à cinq pages) même si le rapport complet sera disponible sur demande. Une approche progressive sera adoptée pour la mise en œuvre : la Phase 1 se concentrera sur les médicaments très en vue ou présentant un grand intérêt (critères exacts à définir); la Phase 2 portera sur tous les examens sur l'innocuité qui engendrent le besoin de prendre des mesures d'atténuation des risques; pour la Phase 3, « de l'information sur tous les examens pourrait être publiée » (Santé Canada, 2014). Il est important de noter que cette initiative se rapporte aux examens sur l'innocuité menés à bien après la mise sur le marché et non aux examens sur l'innocuité effectués dans le cadre du processus d'examen préalable à la commercialisation.

⁴⁸ Réunions tenues entre des représentants de l'industrie et Santé Canada pour échanger de l'information sur de nouveaux enjeux, les présentations à venir, etc. L'information ainsi obtenue est utilisée par Santé Canada dans les activités de planification (p. ex. pour prévoir la charge de travail).

Finalement, il faut noter que Santé Canada, contrairement à la FDA, ne communique pas au public des mises à jour sur les progrès réalisés par les promoteurs quant au respect des conditions établies après la commercialisation. Des intervenants clés de l'externe ont souligné que, si un problème en lien avec un médicament était assez grave pour que l'approbation du produit s'accompagne de conditions, Santé Canada devrait rendre obligatoire le respect de ces conditions et aviser le public lorsque les promoteurs s'y conforment. L'évaluation n'a pu déterminer dans quelle mesure Santé Canada supervise actuellement la conformité des promoteurs aux conditions imposées par les AC-C.

Améliorer l'étiquetage des médicaments

Santé Canada a lancé plusieurs initiatives dans le but d'améliorer la qualité et l'utilisation des étiquettes de médicaments faciles à lire. Une étiquette s'entend de la monographie du produit, des matériaux utilisés pour l'emballage et les documents remis au consommateur au moment de l'achat et comprend l'étiquette du produit, le dépliant, le feuillet d'information et tout autre élément sur lequel figurent des renseignements relatifs au médicament (DPT, 2011). Il est primordial que les consommateurs et les professionnels de la santé aient accès à des renseignements clairs et justes sur les médicaments afin de prendre des décisions éclairées sur les traitements médicamenteux (DPT, 2011). Les initiatives se rapportant aux produits biologiques sont les suivantes :

- **Améliorer la monographie de produit.** La monographie d'un produit est un document scientifique factuel qui présente les propriétés d'un médicament, ses conditions d'utilisation et tout autre renseignement nécessaire pour que le médicament soit utilisé de façon optimale, sécuritaire et efficace. Le processus d'examen des présentations de médicaments prévoit l'analyse de la monographie, et aucun AC ne peut être octroyé sans monographie. La monographie se divise en trois sections et chacune a son propre public cible : les professionnels de la santé, les scientifiques et, depuis 2004, les consommateurs (DPT, 2008). En 2008, dans le cadre du PALCF, Santé Canada a commencé à publier les monographies de produit, y compris la partie pour les consommateurs, dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de son site Web (Santé Canada, 2009c, p. 16; DPT et DPBTG, 2009)⁴⁹. Depuis, Santé Canada a aussi passé en revue son modèle de monographie pour y ajouter un message encadré dans lequel sera inscrite l'information pour les cas de surdose (DPT, 2010b).
- **Présenter des modifications réglementaires concernant l'étiquetage, l'emballage et la marque nominative des médicaments à usage humain.** En juin 2013, la Gazette du Canada a publié les modifications que le Ministère proposait apporter aux exigences en matière d'étiquetage du Règlement sur les aliments et drogues dans le cadre de l'initiative d'étiquetage en langage clair, un volet de la phase I du plan de modernisation de la réglementation. La réglementation proposée prévoirait une exigence générale pour que les étiquettes de médicaments utilisent un langage clair et utilisent un format ou une présentation qui n'empêche pas de comprendre l'information. Elle mettrait aussi en place de nouvelles

⁴⁹ Selon Santé Canada, les monographies de produits sont généralement publiées dans la BDPP 24 heures après l'émission d'un AC. Le public aura accès à ces monographies seulement après que l'entreprise ait avisé Santé Canada qu'elle prévoit vendre son produit au Canada. Une entreprise a 30 jours, à partir du moment où son produit est mis en marché, pour informer Santé Canada. Lorsque Santé Canada reçoit l'avis, il donne accès, généralement entre 24 et 48 heures après la réception, à la monographie du produit à la population.

exigences avant commercialisation, comme l'ajout d'information pour que les consommateurs ayant un problème avec le produit puissent contacter l'entreprise, la présentation de maquettes d'étiquettes et d'emballages lors du processus de présentation avant commercialisation et la codification de la politique actuelle sur les noms à présentation et à consonance semblable (PSPCS)⁵⁰ (GC, 2013b).

D'autres pays ont aussi imposé des exigences pour l'étiquetage en langage clair. L'UE a mis en place, il y a plus de dix ans, des exigences pour un étiquetage normalisé et facile à lire. La *Directive 2001/83/EC* stipule que l'étiquette de tous les produits médicaux doit être « facilement lisible, compréhensible et indélébile », respecter le modèle obligatoire de l'EMA pour assurer l'uniformité et fournir une maquette complète en couleur aux fins d'analyse (EMA, 2009). Aux États-Unis, la FDA a adopté la *Physician Labelling Rule* (PLR) pour l'information posologique (c.-à-d. la notice) en 2006. Ce règlement avait pour but d'améliorer l'utilisation sécuritaire et efficace des médicaments sur ordonnance en fournissant aux professionnels de la santé des renseignements clairs et concis dont l'accès, la consultation et l'utilisation étaient simples (FDA, 2013d). Conformément aux exigences de la PLR, certains éléments de l'information posologique doivent être « mis en évidence »⁵¹.

Grâce à la réglementation proposée, Santé Canada s'alignerait sur ses homologues internationaux en exigeant des étiquettes de produit faciles à lire. Néanmoins, Santé Canada n'a pas vraiment la capacité d'ordonner aux fabricants qu'ils modifient une monographie ou une étiquette après qu'un produit ait reçu un AC (DPT, 2011). Cette lacune est corrigée par le Projet de loi C-17, qui accorderait à Santé Canada le pouvoir d'exiger des fabricants qu'ils modifient une étiquette de produit ou qu'ils modifient ou remplacent son emballage pour éviter des préjudices pour la santé.

En comparaison, la FDA peut demander à un fabricant de modifier une étiquette si de nouveaux renseignements de sécurité sont disponibles sur le médicament (gouvernement des États-Unis, 2012b). Par exemple, la FDA peut ordonner qu'un encadré de mise en garde apparaisse dans le sommaire de l'information posologique (points essentiels) et dans le dépliant présentant toute l'information posologique. Cette mise en garde doit indiquer, en caractères gras, si le médicament peut causer des blessures graves ou entraîner la mort, expliquer brièvement les risques que peut présenter le produit et diriger les lecteurs vers les sections du dépliant d'information posologique où ils obtiendront plus d'information (gouvernement des États-Unis, 2012a). L'encadré de mise en garde figurant sur les étiquettes sert donc d'outil à la FDA pour qu'elle transmette aux médecins des renseignements sur la sécurité et les risques des produits (FDA, 2010).

⁵⁰ Les noms de produits de santé à présentation et à consonance semblables (PSPCS) désignent les « noms de différents produits de santé qui ont une orthographe ou une prononciation similaire (c.-à-d. que la façon de les écrire ou de les prononcer est semblable) » (DGPSA, 2005a, p. 1). Les PSPCS peuvent représenter un risque pour la santé puisqu'ils peuvent porter à confusion ou créer des erreurs lors de la prescription, de la délivrance ou de l'administration d'un produit. Les fabricants devraient, conformément à la modification proposée à la réglementation, soumettre une évaluation de la marque nominative du produit, prouvant que celui-ci ne risque pas d'être confondu avec un autre (GC, 2013b).

⁵¹ Parmi ces éléments il doit y avoir le nom du produit, une mise en garde dans un encadré, les principales modifications récentes, les directives et l'utilisation, la posologie et l'administration, les contraindications, les mises en gardes et les précautions à prendre, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et l'utilisation chez certaines populations.

Du côté de l'UE, la nouvelle loi sur la pharmacovigilance stipule que, sur le dépliant des médicaments soumis à une surveillance postcommercialisation, doit figurer un triangle inversé noir accompagné d'un avis informant les consommateurs que le produit est soumis à une supervision additionnelle et invitant les patients à déclarer tout effet indésirable (EMA, 2013c). Conformément à un plan de gestion des risques, le symbole, et l'avis qui l'accompagne, doivent être présents sur les produits biologiques, biosimilaires et pharmaceutiques qui contiennent de nouvelles substances actives autorisées après le 1^{er} janvier 2011 ainsi que sur les produits soumis à des études d'innocuité après autorisation, ou sur ceux devant respecter des conditions ou des restrictions relatives à la sécurité et à l'efficacité (Parlement européen, 2010a, 2010b).

Faciliter la diffusion postcommercialisation d'information sur l'innocuité et les risques

Depuis 2005, le site Web MedEffet Canada est le principal outil qu'utilise Santé Canada pour transmettre, après la commercialisation d'un produit, l'information en matière d'innocuité et de risque aux professionnels de la santé et au public et pour améliorer la communication avec les professionnels de la santé en offrant un dépôt central de renseignements. Ce site a été créé en vue d'améliorer l'accès aux renseignements sur l'innocuité et les effets indésirables des produits de santé commercialisés, et sert de guichet unique pour les activités de surveillance postcommercialisation. Grâce à cette approche à guichet unique, le public et les professionnels de la santé ont accès, sur le Web, à de l'information centralisée et facile à trouver. Elle sensibilise les consommateurs à l'importance de déclarer les effets indésirables causés par un produit de santé et, par le fait même, simplifie cette déclaration pour les professionnels de la santé et la population.

Jusqu'à tout récemment, Santé Canada publiait l'information sur l'innocuité et les risques des produits de santé dans l'onglet *Avis, mises en garde et retraits* du site MedEffet. D'autres moyens de distributions sont encore utilisés comme les envois postaux et publications papiers, la distribution aux associations professionnelles en les invitant à publier l'information sur leur site Web, dans leurs périodiques ou dans leurs bulletins et la distribution aux organismes de réglementation, aux ministères provinciaux et aux organismes étrangers de réglementation. L'Avis électronique de MedEffet est un service gratuit qui envoie des avis, des mises en garde et des notifications de retrait. Le Bulletin canadien des effets indésirables, publié chaque trimestre, et le contenu du site de MedEffet informent directement environ 20 000 abonnés. Santé Canada se sert, pour diffuser les risques en lien avec la sécurité des produits, de divers documents de communication des risques s'adressant soit au public soit aux professionnels de la santé et visant des situations à risques élevés, moyens ou faibles.

Selon des données fournies par la DPSC, entre 2005-2006 et le 28 février 2013, 148 communications sur les risques concernant des produits biologiques ont été affichées sur les sites Web MedEffet et Canadiens en santé. Une analyse des communications sur les risques affichées sur MedEffet a aussi permis de déceler certaines faiblesses. Par exemple, les communications concernant les retraits de produit ne précisaient pas toujours clairement si un retrait était bel et bien demandé. De plus, jusqu'à tout récemment, l'information sur les retraits était publiée à deux endroits sur le site Web de Santé Canada : sous l'onglet *Avis, mises en garde*

et retraits et sur la Liste de retrait de marché des médicaments. Cette situation risquait de créer une certaine confusion et des contradictions entre l'information publiée à un endroit et celle à l'autre⁵².

En février 2013, Santé Canada a lancé la Base de données sur les rappels et les avis de sécurité, un système revu qui diffuse les communications des risques aux professionnels de la santé et au public (Santé Canada, 2013c)⁵³. Cette nouvelle base de données est, sur plusieurs plans, une amélioration par rapport à la liste d'avis, de mises en garde et de retraits de MedEffet. Elle offre notamment une fonction de recherche avancée et utilise un nouveau modèle pour présenter les communications des risques. Toutes les communications des risques sont maintenant réparties en deux catégories principales : les avis et les retraits. De cette façon, il ne devrait plus y avoir de doute si un produit fait l'objet d'un retrait⁵⁴. À la mi-mars 2013, Santé Canada a supprimé la Liste de retrait de marché des médicaments et a intégré l'information sur les retraits de produit qui s'y trouvait à la Base de données sur les rappels et les avis de sécurité. Ce changement a éliminé les risques qu'il y ait des contradictions, mais a fait en sorte que le site Web de Santé Canada ne dispose plus de liste pour les retraits concernant tous les types de dangers pour la santé.

Afin d'améliorer davantage son processus de communication des risques, la DPSC passe en revue les objectifs de rendement qu'elle s'était fixés pour la rédaction des communications des risques et pour leur diffusion. Ces objectifs sont énoncés dans le document d'orientation à l'intention de l'industrie et portant sur la diffusion des communications des risques. Selon le document, les communications aux professionnels de la santé « doivent être rédigées et diffusées dans les douze jours ouvrables suivant la date à laquelle la lettre de demande a été reçue » et la communication au public « doit être diffusée trois jours ouvrables après la diffusion » de la communication aux professionnels de la santé (Santé Canada, 2010a, p. 7). Une lettre de demande est un document que Santé Canada envoie au DAMM et dans lequel il présente la nature du problème d'innocuité et lui demande de rédiger une communication des risques à l'intention des professionnels de la santé et du public. La DPSC a indiqué que la nature du risque décide du moment où une lettre de demande est envoyée puisqu'aucun délai n'est actuellement

⁵² Jusqu'à tout récemment, tous les retraits de médicaments, peu importe le type, étaient publiés sur la Liste de retrait de marché des médicaments, et certains d'entre eux se retrouvaient également sur MedEffet, sous forme de communication des risques. Les lignes directrices de Santé Canada affirment que « les avis des entreprises peuvent être affichés sur MedEffet Canada quand Santé Canada juge qu'il est important de mettre les renseignements détaillés sur l'innocuité à la disposition de quiconque pourrait avoir besoin de les connaître » (Santé Canada, 2008c, p. 29). L'évaluation a bien tenté de déterminer combien de retraits de type 1 figurant sur la Liste de retrait de marché des médicaments avaient été publiés sur MedEffet, mais ces efforts ont été abandonnés en raison de difficultés méthodologiques.

⁵³ Cette initiative a été entreprise suite à une décision de la Cour fédérale exigeant que tous les sites du gouvernement fédéral doivent respecter les normes internationales d'accessibilité et à une directive du Conseil du Trésor en vue de diminuer de moitié le nombre de pages que contient le site Web avant le 31 juillet 2013 (Santé Canada, 2013f).

⁵⁴ Dans certains cas, il est possible de procéder à la fois à un rappel et à la délivrance d'un avis. La DPSC a indiqué que, pour une minorité de rappels, il peut s'avérer nécessaire de fournir des renseignements supplémentaires sur le risque et sur ce qu'il faut faire à son égard. Dans de tels cas, en plus d'afficher le rappel, un avis est délivré. Il se peut également que, dans d'autres situations, on juge qu'il est inapproprié d'afficher un rappel pour joindre le public cible; alors, un avis connexe peut être délivré comme moyen de diffusion supplémentaire pour réussir à joindre des groupes précis (p. ex. des hôpitaux si le rappel concerne un produit utilisé uniquement dans les hôpitaux).

imposé. La DPSC a aussi signalé que l'échéance de 12 jours se fonde sur deux ébauches de communications relatives à la santé alors que les exigences actuelles demandent trois ébauches. Depuis 2011, la norme de rendement s'appliquant à la délivrance de communications à l'intention des professionnels de la santé est de 26 jours.

La DPSC a aussi mentionné que Santé Canada est en train d'examiner les points sur lesquels il pourrait apporter des améliorations ciblées quant aux communications des risques. La DPSC travaille sur un document d'orientation interne concernant le processus de communication des risques pour les produits de santé à usage humain dans lequel il décrit le ou les processus à suivre et les responsabilités des parties concernées : les directions des sciences (DPT ou DPBTG), l'Inspectorat, la DPSC, la Direction générale des communications et des affaires publiques (DGCAP), le DAMM et le sous-ministre adjoint (SMA) (Santé Canada, 2013i).

Permettre aux intervenants de contribuer et de participer au système de réglementation

Conformément au processus établi d'élaboration des règlements pour l'administration fédérale, Santé Canada organise des consultations publiques sur les modifications qu'il propose au Règlement sur les aliments et drogues et à d'autres règlements connexes. Santé Canada a aussi lancé plusieurs initiatives pour que le système de réglementation se prête mieux à la contribution et à la participation des intervenants. En voici des exemples :

- La création, en 2005, du Cadre de participation du public après la tenue de consultations auprès des intervenants de l'industrie, des groupes de patients et de consommateurs, des milieux universitaires et des professionnels de la santé. Le cadre vise à orienter les activités relatives à la participation du public qui concernent l'ensemble de la Direction (DGPSA, 2005b, p. 1).
- L'élaboration, en 2007, d'une politique sur la contribution du public au processus d'examen des produits réglementés. Elle a pour but de combler les lacunes de l'ancien cadre réglementaire qui imputait la responsabilité aux fabricants de fournir tous les renseignements sur les produits soumis à l'approbation et qui ne permettait pas aux renseignements fournis, entre autres, par les consommateurs, les groupes de patients et les médecins à être pris en considération dans le processus décisionnel. La politique décrit les processus à utiliser lorsque la Direction générale « cible une situation dans laquelle la prise de décision sur un produit réglementé bénéficierait de l'apport du public » (DGPSA, 2007b, p. 1). La politique stipule aussi que la Direction générale publierait, sur le site Web de Santé Canada, des rapports publics relativement aux commentaires formulés par la population. Ces rapports énonceraient les objectifs des commentaires du public et les méthodes utilisées pour les recueillir et résumeraient les commentaires reçus (DGPSA, 2007b, p. 16). Elle définit aussi ce que sont les renseignements commerciaux confidentiels et décrit comment la DGPSA les traite (DGPSA, 2007b).
- La mise sur pied de comités consultatifs d'experts (CCE) et de groupes consultatifs d'experts ayant pour tâche, respectivement, de fixer une orientation stratégique et d'offrir des conseils sur des questions scientifiques particulières. Voici quelques exemples de groupes et de comités : le Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé (CCE-VPS) qui offre des services externes d'experts à la DGPSA sur la surveillance postcommercialisation, la

communication des risques et la surveillance de la réglementation en matière de publicité (DPSC, 2008); le Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques qui fournit des avis d'experts et assure la participation du public en ce qui a trait à la mise au point, à l'homologation et à la surveillance constante des produits de santé commercialisés destinés aux enfants et aux femmes enceintes ou qui allaitent (Santé Canada, 2012i); les CCE qui ont été consultés pour des questions précises touchant les règlements sur le sang et les CTO.

- La tenue de consultations auprès du public, des intervenants et de l'industrie sur les ébauches de lignes directrices pour les politiques suggérées (en plus des consultations sur les modifications réglementaires proposées).
- L'organisation, par l'intermédiaire du programme de réunions bilatérales (PRB), de rencontres régulières avec l'industrie et les intervenants. Grâce à ces rencontres, la DPBTG peut se réunir fréquemment avec les associations de l'industrie et d'intervenants. D'autres directions de la DGPSA participent souvent à ces réunions qui donnent l'occasion aux divers intervenants de se consulter entre eux, de discuter de questions de réglementation qui les concernent tous, d'échanger de l'information et de partager leur expertise. Parmi les associations qui participent au PRB de la DPBTG il y a BIOTECanada, le comité des vaccins de BIOTECanada et l'Alliance de médecine nucléaire. Les sujets abordés dans ces réunions sont nombreux : le rendement des examens des présentations, les activités de conformité, le recouvrement des coûts, les changements réglementaires suggérés et l'élaboration de nouveaux documents d'orientation.
- La publication d'information à l'intention de l'industrie sur le processus de demande et d'examen pour les produits biologiques et sur les politiques et documents d'orientation pertinents.
- La tenue de réunions préalables à la présentation avec les auteurs de la demande avant qu'ils ne remplissent une PDN ou une DEC.
- L'organisation d'activités d'enseignement et de promotion de la conformité comme une tournée de présentations pour informer l'industrie de ses obligations.

Le Bureau de l'ombudsman public, créé dans le cadre de l'initiative d'innocuité des produits thérapeutiques pour intervenir lorsque le public ou les intervenants formulent des plaintes relativement à la réglementation (Santé Canada, 2006, p. 9), n'existe plus. Toutefois, on retrouve désormais le Bureau de liaison pour la *Loi sur les aliments et drogues* (BLLAD) dont le rôle consiste à « améliorer les relations entre les intervenants externes et les représentants de Santé Canada et à faciliter l'ouverture et la transparence dans le contexte des activités de réglementation » (Santé Canada, 2012e). Le BLLAD est une ressource confidentielle et impartiale qui reçoit les plaintes, les préoccupations ou les demandes de renseignements d'individus, d'entreprises et d'organisations. Selon le rapport d'activités du BLLAD pour 2011-2012, le Bureau a ouvert 163 dossiers au cours de cet exercice. Dans 55 % des cas, il s'agissait de demandes de renseignements; pour les autres dossiers, on parle de gestion de différentes questions (Santé Canada, 2012f). Même si aucun dossier ne concernait la DPBTG, on ignore si des dossiers traitaient de produits biologiques.

Certains intervenants clés à l'externe croient que le processus de consultation et de participation des intervenants pourrait favoriser l'industrie par rapport aux consommateurs, aux patients et aux praticiens du domaine de la santé. Ils ont notamment fait remarquer que l'industrie pourrait

mieux connaître les possibilités de consultation puisqu'elle porte un intérêt particulier à la façon dont les changements en matière de politique et de réglementation agissent sur ses produits et qu'elle pourrait avoir plus de ressources que les autres intervenants pour participer à ces consultations, surtout lorsqu'elles exigent des déplacements⁵⁵. L'évaluation n'a pu déterminer si l'industrie participait plus aux consultations publiques que les autres groupes d'intervenants. Il est vrai que l'industrie peut s'entretenir avec Santé Canada grâce au PRB ainsi qu'aux réunions de préparation et préalables à la présentation, des possibilités qui ne sont offertes ni aux consommateurs, ni aux patients, ni aux professionnels de la santé.

6.0 Constatations – résultats obtenus

La présente section présente les constatations tirées des réponses obtenues aux questions de l'évaluation liées aux résultats. Bien que Santé Canada ait participé à de nombreuses activités qui devraient, en théorie, permettre d'obtenir les résultats escomptés, il existe assez peu de données grâce auxquelles il est possible de conclure définitivement dans quelle mesure les résultats attendus ont été atteints. En conséquence, les conclusions de cette évaluation relatives aux résultats du programme doivent être considérées comme un point de référence seulement.

6.1 Connaissance et compréhension des intervenants

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension des consommateurs et des professionnels de la santé à l'égard de l'information sur l'innocuité des médicaments.

À court terme, les activités de Santé Canada, notamment ses activités favorisant la communication et la participation des intervenants, devraient améliorer la vigilance et les connaissances des intervenants n'appartenant pas à l'industrie (les consommateurs et les professionnels de la santé) sur les risques et les bienfaits des produits biologiques. Une série d'études, qu'a subventionnées Santé Canada depuis 2003, fournissent des renseignements pertinents sur le sujet⁵⁶. En général, ces études examinaient les activités offertes pour améliorer la vigilance des consommateurs et des professionnels de la santé envers l'information sur l'innocuité des médicaments que communique Santé Canada, mais ne répartissaient pas les résultats selon le type de produit (produits pharmaceutiques biologiques). Par exemple, les études ont tiré les conclusions suivantes :

- En 2003 et 2006, environ le tiers des consommateurs savait qu'il pouvait avoir accès, sur le site Web de Santé Canada, à de l'information sur l'innocuité des nouveaux médicaments. Cependant, dans les six mois précédents l'étude, seulement 10 % des consommateurs avaient

⁵⁵ Santé Canada ne paie pas les frais de déplacement des participants, sauf dans le cas des membres du CCE et du GCE.

⁵⁶ Ces études ont analysé comment le public et les professionnels du domaine médical perçoivent l'innocuité des médicaments en général et l'information sur l'innocuité des médicaments que fournit Santé Canada en particulier. Elles ont évalué les méthodes qu'utilisent les personnes interrogées pour obtenir de l'information, leurs connaissances des sources d'information et leur satisfaction par rapport à ces sources.

consulté ces renseignements. À l'inverse, environ deux consommateurs sur trois avaient pris connaissance des avis et mises en garde communiqués par les médias (Decima Research, 2003, 2006). Très peu de personnes interrogées (1 %) se sont abonnées à l'Avis électronique MedEffet (Decima Research, 2006).

- En 2003, à peine plus de la moitié des professionnels de la santé connaissaient les Lettres aux professionnels de la santé envoyées par les fabricants ainsi que le Bulletin canadien des effets indésirables. Ils étaient encore moins nombreux à connaître les Lettres aux professionnels de la santé envoyées par Santé Canada, les avis électroniques sur l'innocuité des médicaments de Santé Canada et la liste d'envoi électronique de Santé Canada (Decima Research, 2003). En 2007, 12 % des professionnels de la santé ont indiqué que le site MedEffet était leur source d'information sur l'innocuité des nouveaux médicaments (Environics Research Group, 2007). Une étude qualitative menée la même année a révélé que très peu de professionnels de la santé connaissaient l'existence du site Web MedEffet et qu'un seul professionnel s'était abonné à l'Avis électronique (Groupe Antima et TNS Canada, 2007).
- En 2003 et 2007, environ la moitié des professionnels de la santé disaient savoir comment déclarer des effets indésirables. Les pharmaciens et, dans une moindre mesure, les médecins connaissaient assez bien le processus alors que les infirmières, les naturopathes et les dentistes étaient peu familiers avec celui-ci (Decima Research, 2003; Environics Research Group, 2007). L'étude qualitative a aussi déterminé que les professionnels de la santé ne savaient pas bien comment faire une déclaration d'effets indésirables, pourquoi ces déclarations doivent être faites et qui a la responsabilité de présenter les déclarations à Santé Canada (Groupe Antima et TNS Canada, 2007).

Vous trouverez, à l'Annexe C, un résumé plus détaillé des conclusions tirées par ces enquêtes.

Depuis la réalisation de ces études, Santé Canada n'a pas mené de recherches supplémentaires sur l'efficacité de la communication des risques ou de l'information transmise à ses intervenants. L'enquête auprès des intervenants voulait combler cet écart, mais les faiblesses méthodologiques et le faible taux de réponse ont fait en sorte que les résultats sont peu fiables; ils ne figurent donc pas dans ce rapport. Les renseignements sur le sujet se limitent à ceux obtenus auprès des intervenants clés (à l'externe) qui, dans l'ensemble, n'avaient pas une opinion bien arrêtée sur les communications des risques ou les autres renseignements diffusés par le Ministère aux intervenants. Ils ont tout de même soulevé certains problèmes ou suggérés des améliorations, qui sont résumés ci-dessous.

Opinions des intervenants clés (à l'externe) sur les communications et l'information diffusées par Santé Canada

- Les communications des risques sont parfois trop techniques pour que certains membres du public puissent les comprendre.
- Les communications des risques pourraient donner des renseignements plus précis à l'intention des professionnels de la santé et des patients.
- L'information sur les risques et l'innocuité devrait être transmise au public encore plus rapidement.

- Il est difficile de naviguer sur le site Web de Santé Canada ou d'y effectuer une recherche; sa configuration pourrait être améliorée en créant des pages destinées aux consommateurs et des pages destinées aux professionnels de la santé, ou en améliorant les liens intégrés au site.
- Bien qu'elles soient nécessaires, les publications électroniques ne sont pas suffisantes pour communiquer avec les intervenants. Santé Canada devrait varier ses méthodes de communication et utiliser les médias sociaux et les médias conventionnels.
- Santé Canada devrait fournir plus d'information au public concernant les examens préalables à la commercialisation et les analyses des déclarations d'effets indésirables.

Dernièrement, Santé Canada a entrepris de concrétiser l'engagement qu'il a pris même avant 2007 d'évaluer l'efficacité de ses communications des risques pour les produits de santé. Afin d'évaluer l'efficacité de la communication des risques, le Ministère analysera avec quelle efficacité il a émis ou approuvé, du 1^{er} septembre 2011 au 1^{er} septembre 2012, les Lettres aux professionnels de la santé, les Avis aux hôpitaux et les messages à l'intention du public (Santé Canada, 2013g). Le projet couvre les communications relatives aux risques des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux et comporte une évaluation de 14 méthodologies qui seront utilisées dans l'avenir pour analyser ces communications du point de vue de leur portée, de leur clarté et de leur incidence. L'évaluation devrait être terminée en mars 2014⁵⁷.

6.2 Connaissance et compréhension de l'industrie

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension de l'industrie à l'égard des activités préalables à la commercialisation.

À court terme, les initiatives de Santé Canada devraient améliorer la vigilance et les connaissances des intervenants de l'industrie par rapport au cadre réglementaire pour les produits biologiques. Comme ce rapport l'a mentionné dans les sections précédentes, les intervenants de l'industrie ont la possibilité de s'exprimer quant aux règlements et aux politiques proposés grâce au processus de consultation en ligne de Santé Canada et au processus de publication dans la Gazette du gouvernement du Canada pour les nouveaux règlements. Ils peuvent aussi discuter avec le Ministère dans le cadre du PRB et lors de réunions de préparation et préalables à la présentation.

⁵⁷ Selon le PMRE, les méthodes d'évaluation seront les suivantes : l'analyse de la rapidité de publication et de la lisibilité des communications des risques de Santé Canada, l'utilisation des données d'analyse de sites Web, la comparaison de la mesure à laquelle l'approche de Santé Canada (rapidité et contenu) se conforme à celle des autres organismes de réglementation, la présentation d'un sondage dans une fenêtre contextuelle aux utilisateurs du site MedEffet, l'analyse des tendances posologiques et des tendances de déclaration d'effets indésirables, l'organisation de groupes de discussion avec les utilisateurs pour connaître leur mentalité, leurs opinions et leur degré de satisfaction et la réalisation d'un sondage auprès des Canadiens sur les mêmes points (mentalité, opinions et satisfaction) (Santé Canada, 2012j).

Puisqu'aucune donnée de référence n'est disponible, les éléments de preuve obtenus ne peuvent corroborer les conclusions qui déterminent jusqu'à quel point la vigilance et les connaissances de l'industrie se sont améliorées. Ils ont toutefois cerné des points à améliorer et des lacunes éventuelles quant aux connaissances.

- **Exigences de présentation.** La plupart des personnes interrogées dans le secteur des produits biologiques ont affirmé que leur entreprise comprend très bien quelles exigences leurs présentations doivent respecter pour obtenir une autorisation de mise en marché de Santé Canada. L'information qualitative recueillie lors d'entretiens réalisés auprès d'intervenants clés de l'industrie suggère que des instructions ou des informations plus claires pourraient être données sur certaines questions, notamment sur les produits mixtes, la classification des nouveaux produits de santé et l'application par Santé Canada des directives ou examens étrangers lors du processus d'examen des médicaments. L'industrie croit également qu'une plus grande clarté pourrait être apportée à la désignation des PBU, à la classification des produits de CTO, à la classification de certains produits mixtes et à la réglementation des cellules souches et des nouvelles thérapies biologiques.
- **Exigences en matière de déclaration d'effets indésirables.** La majorité des personnes interrogées lors de l'enquête portant sur l'industrie des produits biologiques pensent que Santé Canada a clairement énoncé les instructions et exigences pour la déclaration d'effets indésirables et déterminé quels effets doivent être déclarés. Elles sont aussi d'accord pour dire que les formulaires obligatoires de déclaration sont compréhensibles. La plupart d'entre elles ont affirmé que leur entreprise pourrait fournir l'information exigée et faire la déclaration en respectant le délai alloué. Cependant, les participants au groupe de discussion organisé pour les établissements de CTO ont dit qu'il manquait de précisions concernant les exigences de déclaration d'effets indésirables, d'erreurs et d'accidents et les étapes à suivre pour atténuer les risques relatifs aux CTO. Ils ont aussi déterminé que des définitions et lignes directrices plus claires devaient être élaborées pour la déclaration.
- **Autres exigences.** La plupart des personnes interrogées lors du sondage sur l'industrie des produits biologiques ont affirmé que leur entreprise connaissait très bien les exigences de Santé Canada relativement aux BPF, aux licences d'établissement ainsi qu'aux activités de conformité aux règlements et aux mesures d'application qui s'y rapportent. De plus, la majorité des personnes interrogées lors du sondage sur l'industrie des produits biologiques ont indiqué que leur entreprise comprenait très bien les exigences du Programme d'autorisation de mise en circulation d'un lot et ont dit avoir une bonne compréhension des BPC.

Les intervenants clés de l'industrie et les personnes interrogées lors du sondage étaient, dans l'ensemble, satisfaits des renseignements fournis par Santé Canada. Quelques intervenants clés à l'externe ont recommandé à Santé Canada de se fier un peu moins aux associations de l'industrie pour communiquer l'information en matière de politique et de règlement aux fabricants puisque les entreprises qui ne font pas partie de ces associations ne recevront pas ces communications.

6.3 Sûreté et efficacité

Des processus préalables et postérieurs à la commercialisation sont en place pour aider à garantir que les produits biologiques sont sûrs et efficaces.

À court terme, les activités de Santé Canada devraient améliorer la sécurité et l'efficacité (puissance) des produits biologiques vendus au Canada. Bien que Santé Canada ait mis en place des processus et des pouvoirs qui ont pour but de contribuer à la sécurité et à l'efficacité des produits biologiques sur le marché, il pourrait faire encore plus de progrès en ce sens s'il comblait les quelques lacunes restantes.

Avant la commercialisation

À cette étape, les exigences en matière d'information pour les examens préalables à la commercialisation sont complexes et détaillées. Dans l'ensemble, les intervenants clés (à l'externe) s'accordent pour dire que Santé Canada tient compte, pendant les examens avant la commercialisation, des bons renseignements et de leur qualité. Certaines personnes aimeraient toutefois que le Ministère intègre des données étrangères, comme des autorisations octroyées par d'autres pays, dans son processus d'examen. Presque toutes les personnes ayant répondu au sondage sur l'industrie des produits biologiques sont de l'avis que les examens avant commercialisation menés par Santé Canada sont rigoureux et que le Ministère a mis en place les bons processus pour aider à assurer la qualité et l'efficacité des produits et pour que leur niveau d'innocuité soit élevé.

Par contre, puisque bon nombre de produits ne sont pas testés sur la population à laquelle ils sont destinés, les données figurant dans les présentations de médicaments ne reflètent pas toujours le véritable profil d'innocuité et d'efficacité d'un produit (un bon exemple serait les populations d'enfants). Des études menées aux États-Unis et au Canada ont découvert qu'il y avait un lien, même s'il ne s'agit pas d'un lien de cause à effet, entre la vitesse à laquelle se déroule le processus d'approbation et les problèmes de sécurité qui surgissent après la mise en marché⁵⁸. Les organismes de réglementation pourraient donc répondre à l'importante question empirique suivante : les produits qui obtiennent rapidement une autorisation sont-ils moins sécuritaires que ceux dont le processus d'approbation est plus lent?

⁵⁸ Aux États-Unis, Olson (2002) a découvert qu'une diminution d'un mois du temps accordé au processus d'approbation d'un médicament pharmaceutique par la FDA avait donné lieu à une augmentation de 1 % du nombre de déclarations prévues des hospitalisations en lien avec des effets indésirables et à une hausse de 2 % du nombre de déclarations prévues des décès en lien avec des effets indésirables (p. 27). Au Canada, Lexchin (2012) a déterminé que 23,7 % (84 sur 434) des nouvelles substances actives (NSA) qui ont été approuvées par Santé Canada entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2010 présentaient des problèmes de sécurité, ont été retirées du marché ou ont reçu une mise en garde de sécurité sérieuse. De ce nombre, 68 produits ont obtenu une mise en garde de sécurité sérieuse, 9 ont reçu une mise en garde de sécurité sérieuse et ont ensuite été retirés du marché et 7 ont été retirés du marché sans obtenir d'abord de mise en garde. L'étude a estimé qu'une NSA qui subissait un examen standard avait 19,8 % de chances d'avoir des problèmes de sécurité alors qu'une NSA qui passait un examen prioritaire avait 34,2 % de chances d'avoir de tels problèmes. Si les NSA n'étaient pas des percées thérapeutiques importantes (n=81), le risque de présenter des problèmes de sécurité se situait à 36 % (Lexchin, 2012, p. E1). L'étude portait à la fois sur des présentations de médicaments pharmaceutiques et de médicaments biologiques, mais les résultats n'ont pas été ventilés par gamme de produits.

Dans une perspective globale, la mise en place d'un processus d'examen plus rigoureux n'a pas nécessairement pour résultat que les médicaments en vente au Canada sont, avec le temps, plus sécuritaires et efficaces ni que la sécurité et l'efficacité globales des médicaments mis en marché se sont améliorées.

Après la commercialisation

Les données disponibles démontrent que, entre 2005 et août 2012, 19 % des avis de rappel concernant des produits biologiques étaient de Type I – situation dans laquelle il existe une probabilité raisonnable que l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, entraînera des conséquences indésirables graves pour la santé, voire la mort. Prière de consulter l'Annexe C pour obtenir plus de renseignements.

À cette étape, Santé Canada et d'autres organismes de réglementation ont convenu qu'il leur fallait améliorer la surveillance des produits après leur mise en marché afin de mieux protéger la santé et la sécurité des patients. La Section 5.4.5 a indiqué que des progrès ont été réalisés dans certains secteurs. Plus récemment, le Projet de loi C-17 a proposé des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* qui accorderaient à Santé Canada le droit d'exiger que des individus lui fournissent l'information qu'ils ont en leur possession à des fins d'évaluation des risques graves pour la santé et qui donneraient à Santé Canada le pouvoir d'exiger des fabricants qu'ils recueillent de l'information, qu'ils mènent de nouvelles analyses ou études ou qu'ils fassent un suivi de l'expérience acquise en vue d'obtenir des renseignements supplémentaires. Le Projet de loi C-17 proposait aussi des modifications qui obligerait les établissements de soins de santé à déclarer les réactions indésirables à des médicaments.

En ce qui concerne la conformité et l'application de la loi, le Projet de loi C-17 comporte une disposition qui accorderait à Santé Canada le pouvoir de rappeler les produits thérapeutiques dangereux ainsi que des dispositions prévoyant des sanctions plus sévères en cas de non-conformité. Si elles sont appliquées, ces dispositions pourraient répondre aux préoccupations exprimées par certains intervenants clés à l'externe par rapport à la perception qu'ils ont du nombre relativement limité d'options d'application de la loi mises à la disposition de Santé Canada pour s'attaquer aux cas de non-conformité. Certains de ces intervenants se sont également inquiétés de l'ampleur qu'accordait Santé Canada à la supervision de la conformité des produits ayant obtenu un AC-C. L'évaluation n'a pas permis de déterminer la mesure dans laquelle une telle supervision est assurée.

La majorité des personnes interrogées lors du sondage sur l'industrie des produits biologiques croient que les activités de surveillance et de contrôle postcommercialisation ainsi que les initiatives en matière de conformité et d'application de la loi de Santé Canada favorisent la sécurité et la qualité des produits biologiques au Canada.

6.4 Conformité de l'industrie

Les données disponibles donnent à penser que les cas de non-conformité grave de l'industrie sont relativement rares. Il est possible d'améliorer les rapports de conformité en mettant davantage l'accent sur les résultats et en ventilant les rapports de conformité par gamme de produits.

À court terme, il est prévu que les activités de Santé Canada entraînent une conformité accrue de l'industrie aux exigences réglementaires portant sur les produits biologiques. Dans l'ensemble, même si les données recueillies laissent entendre que l'industrie se conforme aux exigences, plusieurs limites associées aux données, comme le manque de cohérence de la déclaration avec le temps, l'incapacité de généraliser les taux de conformité à toute l'industrie réglementée, les données qui sont recueillies sans tenir compte de la catégorie de produits et le manque d'information sur la nature, la gravité, la fréquence ou la prévalence des cas de non-conformité, empêchent d'avoir une meilleure compréhension de la situation.

Les renseignements suivants sont disponibles concernant la conformité de l'industrie :

- **Conformité des essais cliniques.** Les établissements menant des essais cliniques qui ont été inspectés démontraient un taux de conformité élevé. Selon le rapport sommaire des inspections réalisées entre avril 2004 et mars 2011, 92 % des établissements inspectés ont obtenu une cote de conformité (Inspectorat, 2012e). La majorité des observations formulées pendant ces inspections se rapportaient à des faiblesses dans les systèmes et procédures d'assurance de la qualité (notamment les BPC et la tenue de dossiers). En tout, 54 % des observations étaient mineures, 39 % étaient majeures et 1 % étaient critiques. Seulement 2 % des établissements sont choisis pour subir une inspection. Il est donc impossible de généraliser le taux de conformité à l'ensemble de l'industrie des essais cliniques. Puisque les données d'inspections des BPC et de conformité ne sont pas collectées selon la catégorie de produits (produit biologique ou pharmaceutique), il n'est pas possible d'analyser la conformité aux BPC en comparant ces deux gammes de produits.
- **Conformité aux BPF.** Les établissements nationaux de l'industrie pharmaceutique ont un taux élevé de conformité aux BPF. Sur les huit années de la période 2005-2006 à 2012-2013, la conformité des établissements inspectés aux BPF se situait entre 95 % et 98 %. Tout comme les données pour les inspections des essais cliniques, celles pour les inspections relatives aux BPF ne peuvent être recueillies selon la catégorie de produits. Elles englobent les inspections de produits biologiques, de médicaments pharmaceutiques et de médicaments vétérinaires. Il est donc impossible d'analyser la conformité aux BPF de l'industrie des produits biologiques séparément de celle de l'industrie des produits pharmaceutiques. Comme ce rapport l'a fait remarquer dans les sections précédentes, la FDA collecte les données de conformité aux BPF en tenant compte des catégories de produits⁵⁹.

⁵⁹ Des événements récents ont fait en sorte que l'attention s'est portée sur le programme d'inspection des BPF de Santé Canada. Plusieurs cas concernaient des produits pharmaceutiques, mais les produits biologiques ont également présenté des problèmes quant à la qualité. Par exemple, Sanofi Pasteur a retiré du marché environ 4 700 fioles (47 000 doses) d'un vaccin contre la tuberculose, aussi utilisé pour traiter le cancer de la vessie et vendu sous le nom commercial ImmuCyst, après que des inspections de routine menées en mai et en juin 2012 dans les installations de l'entreprise à Toronto aient révélé des risques de contamination par moisissure

- **Inspections des établissements de transfusion, de CTO et de sperme.** Dans la plupart des années pour lesquelles des données sont disponibles, les inspections ont déterminé que tous les établissements de transfusion, de CTO et de dons de sperme examinés étaient conformes.
 - Entre 2005-2006 et 2012-2013, tous les établissements de transfusion inspectés étaient conformes.
 - En 2009-2010 et en 2012-2013, tous les établissements de CTO inspectés étaient conformes alors que le taux de conformité était de 88 % pour la période entre ces deux exercices⁶⁰.
 - Entre 2005-2006 et 2012-2013, le taux de conformité des établissements de sperme de donneur inspectés se situait entre 100 % et 89 %.
- **Conformité aux exigences de déclaration après la mise en marché.** Entre 2004-2005 et 2012-2013, le programme d'inspection de la CEDPC (maintenant les BPV) a déterminé que le taux de conformité des établissements de produits biologiques et de médicaments pharmaceutiques aux exigences de déclaration après commercialisation se situait à 100 %. Tout comme les données pour les BPF et les BPC, ces données ne sont pas réparties selon le type de produit.
- **Conformité des produits importés.** Les données tirées du Programme national de l'intégrité frontalière ont révélé que relativement peu d'expéditions de produits biologiques et radiopharmaceutiques (Annexes C et D) ont été inspectées en 2010-2011 et en 2012-2013 (n=159) et que la plupart (88 %) ont pu entrer au pays. Le reste des envois (12 %) n'a pu passer la frontière puisqu'ils ne se conformaient pas aux règlements canadiens. Aucune des expéditions refusées ne contenait de produits contrefaits.

Consultez l'Annexe C pour obtenir plus de renseignements sur la conformité de l'industrie.

Les données disponibles laissent croire que les cas graves de non-conformité sont assez peu communs. Toutefois, pendant la période visée, Santé Canada n'a pas fait rapport régulièrement ou uniformément sur la nature, la gravité, la fréquence ou la prévalence des cas de non-conformité pour les produits biologiques. Ses rapports portaient plutôt sur la quantification des activités et des résultats. De plus, certaines des données de conformité (y compris les données sur les BPF, les BPC et les BPV) sont regroupées sans tenir compte des catégories de produits, notamment les médicaments pharmaceutiques, biologiques et vétérinaires.

L'Inspectorat vient de rédiger un rapport sommaire des inspections annuelles qui sera publié sur le site Web de Santé Canada. Le rapport 2012-2013 décrit les activités de l'Inspectorat et les résultats qu'il a obtenus, présente le taux de conformité global pour l'industrie, indique la cote relative au risque attribuée à chaque observation faite pendant les inspections et donne des exemples d'observations qui sont souvent consignées lors de l'inspection d'un établissement non conforme (Santé Canada, 2013j). Selon ce rapport, Santé Canada a mené, en 2012-2013, 1 387 inspections

(Branswell, 2012; La Presse canadienne, 2013). Cependant, comme le rapport l'indique, il est impossible, si les données ne sont pas regroupées selon les catégories de produits, d'évaluer le niveau de conformité de l'industrie des produits biologiques seulement.

⁶⁰ Le Règlement sur les CTO est entré en vigueur en décembre 2007 sauf une section du Règlement qui est entrée en vigueur en juin 2008. Aucune inspection n'a eu lieu en 2007-2008 et 2008-2009.

dans le cadre de tous ses programmes d'inspection (qui touchent les médicaments à usage humain, les instruments médicaux, les produits de santé naturels, le sang, le sperme de donneur ainsi que les CTO), a formulé des centaines d'observations exigeant que des mesures correctives soient prises et a attribué 33 cotes de non-conformité. Le rapport ne rend compte d'aucun renseignement sur les mesures prises par l'Inspectorat en cas de non-conformité et ne présente pas non plus de renseignements sur la conformité aux BPF, aux BPC et aux BPV séparément pour les médicaments pharmaceutiques et les médicaments biologiques. Cependant, l'information sur les inspections et la conformité pour le sperme, le sang et les CTO est présentée par catégorie de produits.

Des représentants de l'Inspectorat ont ciblé un certain nombre de problèmes qui se posent lorsque l'on veut ventiler les rapports de conformité, surtout pour les programmes d'inspection des BPF et des BPV. Ils ont signalé que, alors que la fonction préalable à la commercialisation du PPB s'articule autour du produit, ce n'est pas nécessairement le cas pour la fonction de conformité, qui est plutôt axée sur les processus. Par conséquent, une inspection des BPF d'une installation de fabrication qui produit à la fois des produits pharmaceutiques et des produits biologiques se concentre sur l'ensemble du processus de fabrication et non sur les produits qui sont fabriqués à cet endroit; le résultat de l'inspection s'applique à l'installation dans son ensemble. L'Inspectorat estime que, des 1 763 inspections de BPF menées entre 2009-2010 et 2012-2013, 3 % ont été réalisées dans des installations fabriquant uniquement des produits biologiques; on rapporte la même proportion d'inspections dans des installations où l'on retrouve uniquement des produits radiopharmaceutiques. La majorité des inspections (81 %) ont eu lieu dans des installations où l'on retrouve seulement des produits pharmaceutiques. Les autres inspections ont été menées dans des installations où l'on retrouve diverses combinaisons de produits biologiques, radiopharmaceutiques et pharmaceutiques.

Des représentants de l'Inspectorat ont cependant fait savoir que l'on ne retrouve pas de contraintes semblables pour les inspections de BPC. Les essais cliniques concernent un seul produit, soit un produit pharmaceutique ou un produit biologique; par conséquent, il serait plus facile de consigner les données d'inspection des essais cliniques par type de produit. L'Inspectorat estime que, entre 2009-2010 et 2012-2013, environ 15 % des inspections de BPC menées à bien concernaient des produits biologiques, alors que le reste se rapportait à des médicaments pharmaceutiques.

De plus, des représentants de l'Inspectorat ont fait part de difficultés techniques à extraire les données nécessaires de la base de données sur les inspections de l'Inspectorat (le Système de rapports d'inspection) en raison de la structure des champs de données pertinents. Étant donné ces difficultés, ils ont remis en question l'utilité de la déclaration des données d'inspection et de conformité par gamme de produits. Ceci étant dit, ils ont reconnu que, dans le contexte de l'actuelle AAP de Santé Canada, dans laquelle le Programme des produits pharmaceutiques et le Programme des produits biologiques constituent des secteurs de programme distincts, il est nécessaire de déclarer les données d'inspection et de conformité en fonction des programmes⁶¹.

⁶¹ Même si la présente discussion porte sur les données d'inspection et de conformité, cet aspect s'applique aussi aux rapports financiers sur les activités de l'Inspectorat.

6.5 Adoption de comportements sûrs

On ignore la mesure dans laquelle les activités de Santé Canada ont mené à l'adoption par les intervenants de comportements sûrs. L'évaluation que fait continuellement Santé Canada de l'efficacité de ses communications sur les risques pourrait faire la lumière sur cette question.

À moyen terme, les activités de la DGPSA sont censées encourager les intervenants ne faisant pas partie de l'industrie à adopter des comportements sûrs quant aux produits biologiques. L'évaluation n'a pu établir dans quelle mesure cet objectif a été atteint.

Santé Canada n'a pas encore évalué quels résultats ont eu ses activités sur le comportement des intervenants, mais, conformément à ce qui a déjà été mentionné, il terminera une évaluation de l'efficacité des communications sur les risques en mars 2014. Le sondage auprès des intervenants avait pour but de générer des données qui corroboreraient les conclusions tirées relativement à ce résultat, mais le faible taux de participation ne lui a pas permis d'y arriver.

Une analyse bibliographique a permis de recueillir des données prouvant que les intervenants adoptent des comportements ou pratiques potentiellement risqués en lien avec l'utilisation de médicaments. Une étude récente a estimé que 11 % des médicaments prescrits dans la pratique de soins primaires reçoivent une ordonnance d'utilisation qui diffère de celle sur l'étiquette. Pour 79 % de ces ordonnances, aucune preuve scientifique solide ne démontrait l'efficacité du produit s'il est utilisé comme l'exige la prescription (Egualé et coll., 2012). Cependant, il est important de noter qu'une utilisation non indiquée sur l'étiquette n'est pas forcément dangereuse; en effet, les médecins ont le droit de prescrire une telle utilisation dans l'exercice de leurs fonctions.

Santé Canada n'a pas l'autorité nécessaire pour régir l'utilisation des médicaments, mais il peut influencer indirectement cette utilisation par d'autres moyens comme l'étiquetage des produits ainsi que la préparation et la diffusion de produits de connaissances et de communications des risques. La Direction générale a aussi comme rôle d'examiner les produits et peut refuser d'octroyer une autorisation de commercialisation aux produits dangereux.

6.6 Utilisation de données scientifiques et d'analyses risques-avantages

Le recours à des preuves scientifiques et à une analyse risques-avantages (ou à une analyse fondée sur les risques) fait officiellement partie des processus de Santé Canada précédant et suivant la commercialisation.

L'objectif du PPB à moyen terme est que Santé Canada fonde de plus en plus ses décisions sur des données scientifiques et des analyses risques-avantages. Santé Canada a intégré l'utilisation de données scientifiques et d'analyses risques-avantages à ses processus et activités décisionnels, mais l'évaluation n'a pu établir si cette utilisation avait *augmenté* pour la période visée.

Les initiatives de Santé Canada devraient faire en sorte que le Ministère fonde de plus en plus ses décisions relatives aux produits biologiques sur des données scientifiques et des analyses risques-avantages. Le cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé présente une approche décisionnelle qui accorde une place primordiale aux activités d'analyse et de gestion du risque (Santé Canada, 2000). Le cadre oriente aussi le processus décisionnel du PPB, mais l'évaluation n'a pu mesurer avec quelle régularité le cadre assumait cette fonction.

L'utilisation de données scientifiques et d'analyses risques-avantages⁶² (ou d'analyses fondées sur le risque) fait aussi officiellement des processus avant et après la commercialisation de Santé Canada. Voici quelques exemples (cette liste n'est pas exhaustive) :

- Les exigences pour les renseignements à fournir dans la présentation d'un produit biologique sont complexes et détaillées. Des preuves scientifiques sont nécessaires pour démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit tandis que la décision de Santé Canada d'accorder une autorisation de mise en marché se fonde sur une évaluation des avantages et des risques.
- Puisqu'il est très difficile de fabriquer les médicaments biologiques (Annexe C) toujours de la même façon, ces produits doivent se conformer aux exigences du PMCL. Après la commercialisation d'un produit, les fabricants de médicaments biologiques doivent soumettre un RAPB à Santé Canada.
- La DPSC a récemment créé et mis en œuvre une approche normalisée touchant les activités de postcommercialisation pour toutes les gammes de produits régies par la DGPSA. Des processus normalisés, qui tiennent compte de données scientifiques et d'analyses risques-avantages, ont été mis en place pour la détection des signaux, l'évaluation et la gestion du risque.
- L'Inspectorat vient de créer le *Guide d'évaluation du risque par rapport à la conformité et à l'application de la loi* dans lequel il propose une approche structurée pour évaluer et gérer, dans le cadre de ses activités de conformité et d'application de la loi, les risques pour la santé (Inspectorat, 2012c).
- Les programmes d'inspection de l'Inspectorat pour les CTO, le sang et le sperme ainsi que ses programmes sur les BPF et les BPC sont fondés sur le risque et ont pour but de permettre à l'Inspectorat d'affecter ses ressources aux secteurs présentant des risques élevés.

En plus d'avoir intégré les données scientifiques et les analyses risques-avantages ou fondées sur le risque à ses processus, Santé Canada a créé un certain nombre de comités et de groupes d'experts ayant pour fonction d'offrir des conseils sur l'élaboration de règlements et de politiques dans divers secteurs. Le Ministère s'est inspiré de quelques-unes de leurs recommandations pour l'élaboration de politiques et de règlements. Vous trouverez un résumé de certaines de ces recommandations ci-dessous. Pour obtenir la liste complète, consultez l'Annexe C.

⁶² Bien que le cadre d'évaluation mis en place par Santé Canada utilise le terme « analyse risques-avantages », de nombreux documents du Ministère parlent plutôt d'analyse du risque, d'analyse fondée sur le risque et d'approches fondées sur le risque. Toutes ces notions sont distinctes, mais, dans ce rapport, elles sont plutôt utilisées de façon interchangeable.

- Le Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé (CCE-VPS) a vu le jour en 2006 et a pour fonction d'offrir en tout temps des conseils d'experts stratégiques à la DGPSA sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé à usage humain commercialisés. Depuis sa création, le Comité a offert des conseils à la DGPSA concernant les communications des risques, les déclarations des consommateurs au Programme Canada Vigilance, la détection et l'évaluation de signaux, l'évaluation des risques et des avantages, le suivi des effets indésirables résultant d'une utilisation non conforme à celle prévue sur l'étiquette et l'amélioration de la surveillance postcommercialisation en collaborant, au moyen du réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, avec les systèmes et chercheurs provinciaux. La DPSC s'est servi des conseils du Comité pour rédiger le document *Recommandations pour l'usage approprié des produits contre la toux et le rhume chez les enfants*.
- Le Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP) a été créé en 2009 afin de fournir des conseils d'experts et d'assurer la participation du public relativement à la mise au point, à l'homologation et à la surveillance constante des produits de santé commercialisés destinés aux enfants et aux femmes enceintes ou qui allaitent. À la suite de l'analyse de l'emploi non conforme à l'étiquetage des médicaments réalisée par le CCEIP, le Bureau des initiatives pédiatriques a mené l'étude « Prendre garde aux lacunes » portant sur les questions en lien à l'emploi non conforme à l'étiquetage des médicaments chez les enfants.
- Le CCE sur les cellules, les tissus et les organes (CTO) conseille la DPBTG sur les questions liées à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité des CTO destinés aux greffes. Le CCE a recommandé, en 2009, certaines modifications à la réglementation sur les CTO, a donné des commentaires concernant le document d'orientation pour les établissements de CTO et a donné des conseils sur la création du cadre de surveillance des CTO.
- Le CCE sur la réglementation du sang conseille la DPBTG sur les questions en matière de gestion des risques pour le système national d'approvisionnement en sang. Le CCE a, entre autres, donné son avis et des conseils à la DPBTG en s'appuyant sur les rapports de surveillance de l'ASPC sur le VIH et le sida au Canada, fourni des conseils sur la mise en place d'une surveillance des CTO et enquêté sur les procédures de sécurité pour certains produits de sang.
- Plusieurs comités ont formulé des conseils à Santé Canada à l'égard de produits donnés et ces conseils ont éclairé la prise de décisions du Ministère quant à ces produits. Par exemple :
 - en s'appuyant sur les recommandations du GCE sur l'utilisation d'Avastin, Santé Canada a suspendu l'AC-C octroyé à Avastin en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints de cancer du sein métastatique;
 - les recommandations du GCE sur l'utilisation du Prochymal ont été ajoutées comme conditions que le fabricant devait respecter dans le cadre de l'AC-C reçu pour ce produit.

D'autres comités ont été mis sur pied – certains assez récemment – afin de s'intéresser aux traitements métaboliques et endocriniens, aux oncothérapies, aux sciences pharmaceutiques et à la pharmacologie clinique ainsi qu'à la bioéquivalence pour les médicaments spécifiques au sexe, et ils sont tous actifs à des degrés divers. Les comités portant sur les techniques de reproduction humaine, les formes pharmaceutiques à libération modifiée et le PAS ont terminé leur mandat, et deux comités (sur les thérapies musculo-squelettiques et les thérapies neurologiques) ont été annulés.

Du point de vue de l'évaluation, il est difficile de savoir comment il sera possible d'utiliser adéquatement les données scientifiques et les analyses risques-avantages/fondées sur le risque et de mesurer de façon significative cette utilisation. Il serait plus raisonnable de s'attendre à ce que Santé Canada utilise *systématiquement* les données scientifiques et les analyses risques-avantages/fondées sur le risque pour appuyer sa prise de décisions.

6.7 Réponse réglementaire opportune à l'égard des risques

Le processus d'élaboration de politiques et de règlements étant souvent long, dans certains cas, la mise en œuvre de la réponse de Santé Canada a demandé plus de temps que ce qui était prévu. La rapidité globale du processus relatif aux signaux des produits biologiques (c'est-à-dire du moment de la détection du signal jusqu'à ce que des mesures concrètes soient posées par Santé Canada) n'a pu être établie.

À moyen terme, les activités du PPB devraient donner lieu à une réponse réglementaire opportune à l'égard des risques définis. Il est complexe de parvenir à une conclusion générale sur le sujet puisqu'il existe plusieurs façons de mesurer ce résultat et qu'il est difficile de déterminer à quel moment on peut considérer qu'un risque a été identifié par Santé Canada.

Rapidité à laquelle Santé Canada met au point une réponse réglementaire ou stratégique

Ce résultat peut, entre autres, être mesuré en examinant la rapidité à laquelle Santé Canada met au point des réponses réglementaires et stratégiques à l'égard des risques définis. Il est souvent difficile de savoir à quel moment Santé Canada a identifié un risque donné. Bien qu'il soit reconnu que l'élaboration de règlements (sinon de politiques) est habituellement un processus de longue durée, aucune norme objective n'a été fixée afin de mesurer la rapidité de Santé Canada à mettre au point une réponse⁶³.

⁶³ Au Canada, l'élaboration de règlements se déroule en trois étapes : a) recherche préliminaire et décision de mettre en place un règlement; b) publication préalable du règlement proposé; c) approbation finale, publication et enregistrement du règlement proposé. Combinées, les étapes deux et trois sont habituellement réalisées entre 6 et 24 mois, mais aucun délai n'est alloué pour la recherche préliminaire. Il faut aussi noter que le délai avant l'étape de la publication du règlement dans la GC II ne dépend pas du Programme; il s'agit notamment du temps d'attente pour l'approbation ministérielle ou l'examen juridique et du temps consacré à l'actuel processus de rédaction du règlement.

Le Tableau 8 ci-dessous indique les projets de règlement menés par le PPB entre 1999 et 2013, y compris la date de lancement du projet et la date de publication du règlement dans la Gazette du Canada II (GC II)⁶⁴.

Tableau 8 : Projets de règlement menés par le Programme des produits biologiques, 1999-2013

Projet de règlement	Date de lancement	Date de publication dans la GC II
Plasma humain prélevé par plasmaphérèse	2001	2006
Modifications à la Partie C, Titre 4 pour le vaccin contre la varicelle	2005	2006
PREP dans la recherche fondamentale	2006	2012
Drogues nouvelles pour usage extraordinaire	2006	2011
Règlement sur les CTO	Milieu des années 1990	2007 (Phase I)
Règlement sur le sang	1997	Prévue en 2014

Remarque : La date de lancement fait référence au début des travaux d'élaboration des politiques, et non des travaux de rédaction des règlements. Pour le Règlement sur les CTO et le Règlement sur le sang, la date de lancement est approximative. Dans les deux cas, les travaux ont été accomplis par étapes, conformément à ce qui est décrit à la Section 5.4.1.

On relève deux cas où Santé Canada a pris plus de temps que prévu à mettre en œuvre une réponse relativement à des risques décelés. Il s'agit de l'élaboration et de la mise en œuvre du Règlement sur le sang et du Règlement sur les CTO.

En 1993, Santé Canada a lancé, en réaction aux risques qu'il avait identifiés quant à l'approvisionnement en sang, la Commission d'enquête Krever. Il a ensuite utilisé une approche fondée sur des normes pour créer un cadre réglementaire pour le sang après le dépôt du rapport de la Commission en 1997. Le projet a été retardé à plusieurs reprises et, en 2012, les règlements suggérés ont été publiés de nouveau. Les règlements devraient entrer en vigueur à l'automne 2014.

En ce qui concerne le Règlement sur les CTO, les risques associés aux CTO ont d'abord été identifiés au milieu des années 1990, époque à laquelle un rapport externe sur la sécurité des greffes d'organes et de tissus humains au Canada a recommandé que des normes nationales soient adoptées pour la transplantation d'organes et de tissus, qu'un processus soit mis en place pour la certification et l'accréditation obligatoires de tous les programmes de transplantation et que ces programmes reçoivent leur accréditation d'un organisme national et soient inspectés par celui-ci (GC, 2007). La première étape du cadre réglementaire sur les CTO a été réalisée en juin 2007 (GC, 2007) et la deuxième étape est en cours de mise en œuvre.

Dans ces deux cas, la DPBTG a adopté une approche fondée sur des normes pour élaborer ces règlements. En d'autres mots, elle a créé ces règlements en s'appuyant sur des normes fixées par des organismes de normalisation plutôt que par l'autorité de réglementation (DPBTG) elle-même. Un audit mené en 2009 sur la façon dont la DPBTG a géré et appliqué cette approche fondée sur des normes a indiqué que « beaucoup plus de temps et de ressources que ce qui était prévu au départ ont dû être consacrés pour mener ces deux projets à bien ». Cet audit a tout de même

⁶⁴ Pendant cette période, les employés du PPB ont également travaillé à d'autres règlements au niveau des Directions générales.

reconnu que « par le passé, le Ministère avait pris beaucoup de temps à élaborer d'autres règlements » (BVR, 2009, p. 6)⁶⁵. L'audit a indiqué que, s'il devient évident que les prochains projets d'élaboration de règlements s'étaleront sur plusieurs années, Santé Canada devrait « veiller à ce que des mesures adéquates soient en place pour atténuer, entre temps, les risques à la santé et à la sécurité » (BVR, 2009, p. 6)⁶⁶.

Les temps d'attente relativement à la réponse de Santé Canada sont peut-être attribuables à la complexité des règlements et au fait que les priorités changent avec le temps, mais, comme l'indique la discussion qui précède, d'autres facteurs peuvent également avoir contribué à ces retards. En ce qui concerne ce dernier point, il est important de noter que, dans certains cas, même si le Ministère a identifié les risques et a prévu une réponse réglementaire à l'égard de ces risques, il s'est vu incapable de mettre en œuvre pleinement quelques-unes de ses initiatives puisqu'il n'était pas arrivé à faire adopter des dispositions législatives. Le fait que le projet de loi C-51 n'ait pas été adopté a nui à plusieurs initiatives, comme la mise en place d'un cadre d'homologation progressive, la déclaration obligatoire des effets indésirables par les établissements de soins de santé et l'adoption de nouvelles mesures de gestion et d'application de la loi, y compris l'autorité d'exiger des retraits obligatoires. Avec le Projet de loi C-17, des dispositions semblables ont récemment été réintégrées.

Rapidité d'intervention aux problèmes de sécurité postcommercialisation

La rapidité à laquelle Santé Canada met en place une intervention à l'égard des risques identifiés peut aussi être évaluée en examinant la rapidité de réponse du Ministère aux problèmes de sécurité postcommercialisation. Les rapports ministériels sur le rendement de Santé Canada pour 2011-2012 ont révélé que 93 % des évaluations de signaux postcommercialisation pour les produits pharmaceutiques, les instruments médicaux, les produits biologiques et les produits de santé ont respecté les délais habituels pour cet exercice financier (Santé Canada, 2012a). Une répartition détaillée des produits selon leur catégorie n'était pas disponible.

Le BVG a examiné, dans son rapport de 2011, la rapidité de réponse de Santé Canada relativement aux signaux de sécurité pour les produits pharmaceutiques. Alors que la portée de la vérification du BVG se limitait aux médicaments pharmaceutiques, les observations plus générales du BVG s'appliquent aux produits biologiques puisque, conformément à ce qui a été noté précédemment, la DPSC a établi un processus normalisé de détection et d'évaluation des signaux. Plus précisément, le BVG a noté que, même si 34 des 54 évaluations de sécurité qu'il a analysées dans le cadre de l'audit ont été complétées dans les délais alloués, l'approche qu'utilise le Ministère pour mesurer son rendement ne tient pas compte du temps qui peut s'écouler avant qu'un problème de sécurité soit évalué, du temps durant lequel une évaluation pourrait être suspendue, du temps que cela peut prendre pour obtenir de l'information supplémentaire des parties externes et du nombre total de jours civils, et non de jours ouvrables, que cela prend pour terminer une évaluation (BVG, 2011, p. 24). Le BVG a indiqué que, lorsque ces facteurs étaient intégrés au calcul, Santé Canada avait pris au moins un an pour terminer 34 de ses 54

⁶⁵ Des représentants du PPB ont mentionné qu'environ 50 % du temps requis pour le processus relatif au Règlement sur les CTO de 2004 concernait le délai d'attente pour l'examen juridique des directives ou le temps consacré par le service de la rédaction à l'actuel processus de rédaction, le PPB n'ayant aucun contrôle sur ces délais.

⁶⁶ Des représentants du PPB ont souligné qu'une politique provisoire sur l'innocuité des CTO a été rédigée et mise en œuvre en 2003.

évaluations. Il a même pris de deux à trois ans pour mener à bien certaines de ces évaluations (BVG, 2011, p. 24). Le BVG a conclu que « Santé Canada n'effectue pas l'évaluation des problèmes d'innocuité potentiels, ni n'y donne suite, en temps opportun » (BVG, 2011, p. 22).

Puisque l'analyse du BVG porte spécifiquement sur les médicaments pharmaceutiques, l'évaluation a examiné en détail, à l'aide des données administratives fournies par la DPSC, les interventions réalisées par Santé Canada à l'égard des signaux d'innocuité des produits biologiques. Vous trouverez, à l'Annexe C, des renseignements détaillés sur le sujet. L'analyse a tiré les conclusions suivantes :

- Il pouvait se passer en moyenne 14 jours avant que les signaux des produits biologiques soient soumis à une évaluation.
- En avril 2007, la DPSC a fixé de normes non officielles de rendement pour les évaluations de signaux. En ce qui concerne les produits biologiques, 92 % des évaluations de signaux exigées entre novembre 2008 et octobre 2012 ont été menées à bien en moins de 130 jours ouvrables⁶⁷. Le temps de traitement médian pour les évaluations de signaux des produits biologiques qui ont été réalisées durant cette période se situait à 46 jours.

Il est primordial que Santé Canada termine ses évaluations de signaux le plus rapidement possible, mais il est tout aussi important, d'un point de vue sécuritaire, qu'il applique les mesures recommandées découlant de ces évaluations le plus rapidement possible. En raison du nombre restreint de cas pour lesquels des données complètes étaient disponibles, l'évaluation n'a pu examiner la rapidité globale du processus pour les signaux de produits biologiques. En d'autres mots, elle n'a pu analyser le laps de temps total qui s'écoulait entre le moment où un signal est détecté et celui où Santé Canada prend les mesures appropriées.⁶⁸ L'analyse pourrait devenir encore plus objective si elle comparait les interventions de Santé Canada à celles de ses homologues internationaux.

⁶⁷ L'évaluation n'a pu comparer les délais avant avril 2007 à ceux après avril 2007 pour les produits biologiques puisque toutes les évaluations de signaux des produits biologiques pour lesquelles une date était précisée étaient ultérieures à avril 2007, et, plus précisément, elles avaient eu lieu entre novembre 2008 et octobre 2012.

⁶⁸ Cependant, une analyse portant spécifiquement sur les recommandations relatives aux communications des risques a été réalisée dans le cadre d'une évaluation du DSDH. Cette évaluation a examiné un sous-ensemble d'évaluations terminées de signaux de médicaments pharmaceutiques desquelles découlaient des recommandations pour la rédaction de communications des risques. L'évaluation s'est intéressée à toutes les évaluations de signaux de médicaments pharmaceutiques qui ont été menées en 2010, 2011 et 2012 et qui ont eu pour résultat une recommandation pour la rédaction de communications des risques (n=38). L'évaluation avait d'abord pour but d'analyser si Santé Canada appliquait les recommandations découlant des évaluations de signaux de médicaments pharmaceutiques et de produits biologiques et avec quelle rapidité il le faisait. Cependant, les données nécessaires à cette analyse n'étaient pas disponibles puisque les ressources internes de Santé Canada auraient eu à les compiler à partir de diverses sources. L'évaluation a donc limité son analyse aux évaluations de signaux réalisées en 2010, 2011 et 2012 qui ont recommandé la publication de communications des risques puisque l'information appuyant cette analyse pouvait être recueillie auprès de sources publiques (comme le site MedEffet). Les résultats de l'analyse sont présentés dans l'évaluation du DSDH. Une analyse semblable n'a pu être menée pour les produits biologiques en raison du nombre restreint d'évaluations de signaux ayant été terminées durant cette période (n=6) et qui ont produit une recommandation pour la diffusion de communications des risques. Par ailleurs, toutes les données simples nécessaires pour mener à bien l'analyse étaient disponibles dans seulement trois des six cas.

À l'heure actuelle, les données nécessaires à la réalisation d'une analyse approfondie des activités postcommercialisation de Santé Canada sont très dispersées et ne sont pas gérées uniformément. Puisque Santé Canada a l'intention d'améliorer sa surveillance postcommercialisation, il semble inmanquable qu'il adopte une approche globale, méthodique et centralisée à la collecte de données et à la gestion de l'information pour ses activités de surveillance postcommercialisation. Même si la solution idéale serait la création d'une base de données, le Ministère pourrait aussi améliorer sa surveillance en apportant des modifications simples et peu coûteuses à son système Excel, comme normaliser la saisie de données à l'aide de codes prédéfinis, attribuer, à l'étape de détection des signaux, un identifiant unique à chaque dossier et utiliser ces identifiants tout au long du processus de traitement des signaux pour établir des liens entre les divers dossiers du tableur.

6.8 Harmonisation internationale

Santé Canada participe activement à un éventail de tribunes internationales. Santé Canada est perçu par les principaux informateurs internationaux comme un participant constructif aux activités bilatérales et multilatérales.

À moyen terme, les activités du PPB devraient accroître l'harmonisation internationale des exigences réglementaires pour les produits biologiques. L'harmonisation fait référence à « l'élaboration, l'adoption et la mise en application de normes techniques internationales visant la mise au point, l'homologation et le contrôle des produits pharmaceutiques et des instruments médicaux » et à « la convergence des pratiques et processus réglementaires » (DPT, 2004, p. 9).

Dans ce secteur, Santé Canada a surtout cherché à bâtir et à consolider la coopération réglementaire et à partager le travail avec ses homologues internationaux, à s'impliquer activement dans l'harmonisation des normes internationales et des exigences techniques et à établir des liens stratégiques avec les pays qui sont en train de mettre en place leurs systèmes de réglementation afin de renforcer les capacités. La présente évaluation a recueilli des données prouvant que le PPB a déployé des efforts pour accroître l'harmonisation internationale et qu'il a fait des progrès dans certains secteurs à cet égard.

- Santé Canada est un observateur officiel et participant actif de l'ICH, une conférence qui a été créée par les autorités réglementaires et les industries pharmaceutiques de l'Europe, du Japon et des États-Unis en vue d'harmoniser les exigences techniques et d'assurer l'innocuité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques à usage humain (DGPSA, 2012b, p. 9). À ce titre, Santé Canada participe à la création et à la révision des lignes directrices et des normes de l'ICH, siège sur divers comités et groupes de travail et préside un groupe de travail spécial qui a pour but d'examiner l'élaboration d'un plan stratégique pour la formation de l'ICH. Santé Canada participe aussi à la création d'une norme pour les demandes électroniques (eCTD) (DGPSA, 2012b, p. 9). Santé Canada a adopté 40 lignes directrices de l'ICH sur les produits biologiques.
- La DGPSA a conclu un ARM sur la conformité aux BPF avec les pays de l'UE, la Suisse, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et l'Australie.

- Santé Canada est membre du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S), une organisation composée de 44 organismes de réglementation. En tant que membre du PIC/S, Santé Canada partage des rapports d'inspection avec d'autres membres et participe à diverses activités d'inspection.
- La DGPSA a signé des ententes officielles d'échange d'information avec la FDA, la Therapeutic Goods Administration (TGA) d'Australie et les pays de l'UE.
- Santé Canada et la FDA participent au CCR dont l'objectif général est de rendre conforme l'approche réglementaire d'un des deux pays à celle de l'autre. Des initiatives ont été lancées afin de créer un portail commun pour les demandes électroniques et les BPF.
- La DPBTG et le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA viennent de lancer une initiative collaborative ayant les objectifs suivants : favoriser la multiplication des engagements bilatéraux entre les deux organisations sur des questions communes de réglementation et de politique, partager le travail dans les secteurs d'intérêt mutuel et mettre en commun les ressources en lien aux rencontres internationales (DGPSA, 2012b, p. 37).
- La DGPSA prend part, avec l'AEM, à une initiative d'intégration des experts dans le cadre de laquelle un membre du personnel de la DGPSA se joignait à l'AEM pour travailler sur des projets communs. Les activités auxquelles pourrait participer cette personne sont l'observation des réunions mensuelles tenues par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, la mise en œuvre de stratégies pour le développement des lignes directrices de l'ICH sur la pharmacovigilance, l'harmonisation des approches aux normes et méthodes d'évaluation des risques et des avantages et la création de stratégies efficaces d'atténuation et de communication des risques. La DGPSA se joint aussi à des réunions organisées par divers groupes de travail de l'AEM en lien avec la pharmacovigilance, la qualité et les inspections des BPC (DGPSA, 2012b, p. 33 à 35).
- Santé Canada participe à un certain nombre d'initiatives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le Ministère contribue au Programme de préqualification des médicaments et au Programme international de pharmacovigilance de l'OMS et participe au Conseil des organisations internationales des sciences médicales. La DPBTG agit à titre de spécialiste de préqualification pour le Programme de préqualification des vaccins de l'OMS et a aussi été invitée à être membre fondateur du réseau d'organismes de réglementation du sang de l'OMS. La DPBTG a aidé à l'élaboration des BPF de l'OMS pour les établissements de sang, contribué au document d'orientation de l'OMS sur le suivi des produits biologiques ultérieurs, participé à l'élaboration d'étalons de référence internationaux et rédiger des lignes directrices pour les centres de collaboration de l'OMS. La Direction est récemment devenue un laboratoire de collaboration de l'OMS pour les produits biologiques.
- Santé Canada participe à d'autres forums internationaux comme la Coopération économique de la zone Asie-Pacifique, le consortium des dirigeants d'organismes, le forum international des laboratoires sur les médicaments contrefaits, le groupe international des organismes de réglementation des médicaments génériques, le réseau Official Medicines Control Laboratories, l'Organisation panaméricaine de la santé, le réseau panaméricain de coopération pour l'harmonisation de la réglementation sur les médicaments, et plusieurs autres.

Tous les intervenants internationaux clés jugent que Santé Canada est un partenaire utile pour les engagements bilatéraux et multilatéraux, décrivant Santé Canada comme un organisme méthodique, fiable, stratégique, créatif, bien informé, qui voit les choses de la même façon, coopératif et constructif. Plusieurs ont fait remarquer que Santé Canada est perçu comme un participant plus neutre et réfléchi que certains des principaux acteurs des forums internationaux. Néanmoins, les intervenants internationaux clés ont indiqué que, tout comme les autres organismes de réglementation, le Ministère aura à surmonter divers obstacles afin d'améliorer l'harmonisation et d'accroître la collaboration internationale, comme les ressources limitées pour contribuer aux activités internationales, les considérations politiques et économiques qui prennent le dessus sur toute autre considération, les restrictions législatives à l'harmonisation (comme l'absence d'une base législative pour la mise en place de processus harmonisés), des lois nationales de plus en plus normatives et complètes et les différences philosophiques (qui existent plus particulièrement entre l'approche des États-Unis et celles des autres pays).

6.9 Résultats à long terme

Les activités de Santé Canada ont probablement contribué à réduire l'exposition aux risques pour la santé et à diminuer le nombre de **réactions indésirables**.

À long terme, les activités du PPB devraient contribuer à réduire les risques et les effets indésirables pour la santé associés à l'utilisation des produits biologiques en plus de renforcer la confiance qu'accorde le public à ces produits et aux systèmes de réglementation connexes. Les initiatives dans le cadre du PPB influencent certainement ces résultats, mais d'autres facteurs entrent également en ligne de compte.

Les activités du Programme, comme l'approbation de produits biologiques sécuritaires qui ont plus de bienfaits que de risques, la surveillance et la supervision postcommercialisation ainsi que le respect et l'application des cadres réglementaires, devraient contribuer à réduire les risques et les effets indésirables pour la santé associés à l'utilisation des produits biologiques. Par exemple, retirer les produits dangereux du marché grâce à des retraits et empêcher les produits non conformes d'entrer au Canada sont deux mesures qui ont sûrement empêché des effets indésirables qui se seraient produits chez les humains si elles n'avaient pas été prises.

Même si ces initiatives et les activités d'autres programmes ont certainement permis de réduire les risques et les effets indésirables pour la santé associés à l'utilisation des produits biologiques, il est difficile de trouver des preuves concrètes sur le sujet. Les indicateurs disponibles peuvent être interprétés de diverses façons. Par exemple, le nombre de rapports d'effets indésirables soumis au Programme Canada Vigilance ne cesse d'augmenter. Cette situation ne découle pas nécessairement de la hausse du nombre de produits dangereux en tant que telle, mais plutôt de l'augmentation du nombre et de la variété de produits offerts sur le marché et d'une meilleure sensibilisation au besoin ou à l'obligation de déclarer les effets indésirables. La proportion de rapports d'effets indésirables avec la mention « grave » (c.-à-d. ayant entraînés des anomalies congénitales, le décès, un handicap, une hospitalisation, toute autre affection importante ou qui mettent la vie des gens en danger [Santé Canada, 2012g]) est restée stable depuis 2001 et représente à peine plus des deux tiers des rapports soumis chaque année (DPSC, 2012a).

En ce qui concerne la confiance du public, les données de l'enquête ont démontré qu'il y a un niveau élevé de confiance chez les consommateurs envers la sécurité des médicaments et le système de réglementation. En 2003 et 2006, respectivement 84 % et 86 % des consommateurs avaient confiance en l'innocuité des médicaments sur ordonnance (Decima Research, 2003, 2006). Cependant, ce pourcentage a connu une diminution en 2010, alors que 65 % de la population estimait que les médicaments approuvés par Santé Canada étaient sûrs (Nanos Research, 2010). Ces sondages n'ont pas fait de distinction entre les produits pharmaceutiques et les produits biologiques. Selon les quelques renseignements tirés d'un sondage mené en 2007, la plupart des Canadiens se sont montrés quelque peu préoccupés (29 %) ou très préoccupés (48 %) par la sécurité des médicaments (produits pharmaceutiques et biologiques) et un peu moins de personnes se sont dites quelque peu préoccupées (25 %) ou très préoccupées (43 %) par la sécurité des vaccins (Nanos Research, 2007).

La plupart des consommateurs ont également dit qu'ils avaient confiance dans le système de réglementation. En 2003, 85 % des consommateurs ont dit faire confiance aux systèmes et mesures de protection en place pour assurer l'innocuité des médicaments sur ordonnance en vente au Canada (Decima Research, 2003). En 2006, environ 78 % des personnes interrogées ont dit qu'elles faisaient confiance à la façon dont l'administration fédérale surveille et réglemente l'innocuité et l'efficacité des médicaments (Decima Research, 2006). Cette fois encore, les conclusions se rapportent à l'ensemble des médicaments et non aux produits biologiques seulement.

En définitive, Santé Canada espère offrir un système durable, rentable, opportun et fondé sur la science pour la réglementation des produits de consommation au Canada. L'évaluation a conclu que Santé Canada utilise des données scientifiques et consulte les intervenants pour élaborer des politiques et des règlements. Alors que les mises à jour récentes concernant les frais d'utilisation pour les produits biologiques aident à maintenir la viabilité du système de réglementation de ces produits, des représentants du PPB ont noté que les frais ne tenaient pas compte de la plus grande complexité des présentations de produits biologiques ni des coûts supplémentaires associés aux ESL et au PMCL. De plus, d'autres gammes de produits, comme les CTO et les produits du sang, ne peuvent être recouverts.

6.10 Conséquences imprévues

Des intervenants clés (à l'externe) ont ciblé un certain nombre de conséquences imprévues découlant de l'approche adoptée par Santé Canada pour réglementer les produits biologiques⁶⁹. Dans la plupart des cas, ces conséquences se rapportaient au fardeau et aux coûts liés au respect des exigences réglementaires. Il a également été suggéré que, dans certains cas, ces deux éléments pourraient avoir des répercussions négatives sur la recherche, la création de produits ou certains domaines de la médecine et sur l'accès aux produits de santé. Voici quelques exemples qui ont été donnés :

⁶⁹ Les enquêtes ont également été reconnues rapidement dans le processus de planification de l'évaluation comme étant des sources de données possibles sur les conséquences imprévues. Finalement, les enquêtes ne comportaient pas de questions sur les conséquences imprévues pour une raison de longueur.

- Les règlements qui régissent actuellement les essais cliniques pourraient donner lieu à une diminution de la recherche relative à l'industrie dans les milieux universitaires puisque seules les grandes entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie risquent d'avoir les ressources nécessaires pour se conformer aux règlements.
- Dans le même ordre d'idées, la réglementation dans le secteur radiopharmaceutique pourrait nuire à la médecine nucléaire au Canada en faisant augmenter les coûts nécessaires pour se conformer à la réglementation. Cela pourrait ralentir la recherche dans les domaines connexes, faire en sorte que la recherche portant sur les isotopes soit réalisée exclusivement par les grandes entreprises pharmaceutiques (qui ont les ressources nécessaires pour financer ce type de recherche) et restreindre l'accès aux nouveaux produits.
- Puisque les médicaments qui sont créés pour une nouvelle indication sont parfois inadmissibles à la protection des données au Canada, certains de ces produits ne sont pas commercialisés au pays.
- Exiger que les fabricants de poches de sang comportant de nouveaux anticoagulants ou de nouvelles solutions additives soient homologués et obtiennent un DIN a eu pour conséquence que certaines entreprises ont quitté le marché sous prétexte que la production était devenue trop dispendieuse.

L'évaluation n'a pu déterminer la mesure dans laquelle ces conséquences se sont bel et bien concrétisées.

7.0 Constatations – efficacité et économie

Les renseignements sur le rendement et les finances du Programme n'étaient pas suffisants pour bien faire ressortir l'efficacité et la rentabilité. La DGPSA a récemment mis en œuvre un certain nombre d'améliorations à son approche de communication de l'information financière, ce qui devrait faciliter les analyses à venir.

La *Politique sur l'évaluation* (2009) et le document d'orientation *Examiner l'utilisation des ressources des programmes dans le cadre de l'évaluation des programmes fédéraux* (2013) du Conseil du Trésor définissent la démonstration d'économie et d'efficacité comme étant une évaluation de l'utilisation des ressources par rapport à la production d'extrants et des progrès à l'égard des résultats attendus. Cette évaluation reposait sur l'hypothèse que les ministères disposent de systèmes de mesure du rendement normalisés et que les systèmes financiers rattachent l'information sur les coûts du Programme aux intrants précis, aux extrants et aux résultats attendus.

La structure de données et le niveau de renseignements financiers et de renseignements sur les ressources humaines prévus pour le Programme n'ont pas facilité l'évaluation visant à déterminer si les extrants de programme ont été produits efficacement ou si les résultats attendus ont été produits de façon économique. Plus précisément, le manque de données sur l'établissement des coûts propres aux extrants/résultats a limité la capacité d'utiliser des approches de comparaison des coûts. Pour ce qui est d'évaluer l'économie, les difficultés liées au suivi du financement dans l'enveloppe globale du Programme ont restreint la portée de l'évaluation.

Pour l'exercice financier 2007-2008 et les exercices précédents, les rapports financiers étaient fondés sur l'ancienne AAP de Santé Canada. Dans la nouvelle AAP, les activités liées aux produits biologiques font partie de l'activité de programme des produits alimentaires et de santé. Les sous-activités de programme étaient les suivantes :

- évaluation réglementaire avant la mise sur le marché et amélioration du processus;
- information, éducation et sensibilisation concernant les produits de santé, les aliments et la nutrition;
- surveillance de l'innocuité et de l'efficacité thérapeutique et gestion des risques;
- transparence, reddition de comptes au public et relations avec les intervenants.

Les rapports financiers étaient liés à ces quatre sous-activités de programme et aux sous-sous-activités constituant, de manière plus détaillée, les activités fonctionnelles réalisées par le personnel de Santé Canada dans le cadre des sous-activités. Toutefois, il est impossible de relier cette information à ce qui est considéré, depuis 2008-2009, comme le BP.

En 2007-2008, l'AAP de Santé Canada a été restructurée. Dans cette version de l'AAP, l'activité de programme pertinente est Produits de santé et les sous-activités de programme sont les suivantes :

- médicaments à usage humain;
- produits biologiques et radiopharmaceutiques;
- instruments médicaux;
- médicaments vétérinaires⁷⁰.

De 2008-2009 à 2011-2012, les rapports financiers étaient liés aux quatre sous-activités de programme susmentionnées. Le Tableau 9 présente les données disponibles concernant les dépenses du BP pour 2009-2010 à 2011-2012, avec et sans les revenus. Il est important de souligner que les données sur les dépenses disponibles ne comprennent pas les coûts indirects, qui ne sont pas assignés aux sous-programmes, seulement au programme (c.-à-d. Produits de santé). Par conséquent, les renseignements financiers disponibles ne dressent pas un portrait précis des dépenses totales du Programme.

⁷⁰ Une restructuration approfondie de l'AAP en 2012 a entraîné la création d'un plus vaste programme de produits pharmaceutiques à usage humain en combinant le Programme des produits pharmaceutiques à usage humain et le Programme des médicaments vétérinaires.

Tableau 9 : Dépenses totales (\$), PPB, 2009-2010 à 2011-2012

Direction	2009-2010			2010-2011			2011-2012		
	Sans revenus	Avec revenus	Revenus	Sans revenus	Avec revenus	Revenus	Sans revenus	Avec revenus	Revenus
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques	34 482 021	30 976 803	-3 505 218	34 801 468	31 118 872	-3 682 596	37 418 924	31 978 382	-5 440 542
Direction des produits thérapeutiques	493 501	493 501	0	516 565	516 565	0	387 016	387 016	0
Inspectorat	639 717	558 324	0	616 856	616 856	0	1 587 920	1 587 920	0
Direction des produits de santé commercialisés	3 458 166	3 458 166	0	3 829 491	3 829 491	0	7 985 790	7 985 790	0
Autres coûts de la DGPSA	115 819	115 819	0	33 686	33 686	0	5 398 367	4 857 799	-540 568
DGPSA – Régions	108 622	108 622	0	0	0	0	0	0	0
Total PMUH – DGPSA	39 297 846	35 711 235	-3 505 218	39 798 066	36 115 470	-3 682 596	52 778 017	46 796 907	-5 981 110
DGRP	1 005 115	1 005 115	0	1 180 659	1 180 659	0	1 640 512	1 640 512	0
Total PMH – DGPSA et DGRP	40 302 961	36 716 350	-3 505 218	40 978 725	37 296 129	-3 682 596	54 418 529	48 437 419	-5 981 110

Notes :

1. Les chiffres comprennent le régime d'avantages sociaux des employés (RASE).
2. Au sein de la DGPSA, les coûts indirects n'étaient pas assignés aux sous-programmes avant 2011-2012. Par conséquent, les dépenses des sous-programmes ne comprennent pas les coûts indirects en 2009-2010 et 2010-2011. En 2011-2012, les coûts indirects ministériels (comme les frais juridiques, de location et d'aménagement des locaux, etc.) n'étaient pas encore assignés à l'échelle des sous-programmes.
3. Parmi les régions de la DGPSA se trouvent la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Nunavut, les Territoires du Nord-Ouest, l'Ontario, le Québec, la région de l'Atlantique et le Manitoba.
4. Parmi les autres coûts de la DGPSA se trouvent les coûts associés au SMA, aux litiges, au Bureau de la participation des consommateurs et du public et à la DPPAI.
5. Les chiffres de la DGRP ne comprennent pas les coûts non contrôlables, les dépenses en capital, les subventions et les contributions.
6. Les revenus de recouvrement des coûts sont imputés à la DGRP à partir de 2011-2012.

Sources : DGPSA et DGRP.

De même, des renseignements limités sont accessibles concernant les budgets du BP. Par exemple, en 2010–2011 et 2011–2012, les rapports financiers à l'échelle des sous-activités de programme ne comprenaient pas les montants budgétés. Les montants budgétés étaient simplement reportés à l'échelle du programme (c.-à-d. Produits de santé). Cette façon de faire, combinée aux difficultés à comprendre les dépenses totales du BP, rend impossible toute comparaison entre les montants budgétés et les dépenses réelles au fil du temps.

Des représentants de Santé Canada ont indiqué que la DGPSA avait récemment apporté un certain nombre d'améliorations à son approche en matière de rapports financiers.

- Même si les dépenses encourues par le SMA ou des organismes comme la DPPAI n'étaient pas assignées invariablement au BP par le passé, depuis 2011–2012, des procédures ont été mises en place pour s'assurer que toutes les dépenses sont assignées à la sous-activité appropriée (produits biologiques, médicaments pharmaceutiques, instruments médicaux, etc.) et non au programme (c.-à-d. Produits de santé).
- Depuis 2013–2014, les budgets fictifs sont révisés pour assurer une allocation appropriée à l'échelle des sous-activités.
- À partir de 2014–2015, le gouvernement fédéral exigera que tous les rapports sur la gestion des dépenses soient produits à l'échelle des sous-activités, ou à une échelle inférieure, selon l'AAP approuvée. Les représentants de Santé Canada ont indiqué que la DGPSA est en bonne voie de pouvoir planifier, budgéter et produire des rapports à cette nouvelle échelle choisie.

En plus des limites, décrites précédemment, de l'approche historique de la DGPSA en matière de rapports sur les budgets et les dépenses du BP, un certain nombre d'autres lacunes concernant les données limitent aussi leur utilité pour l'analyse de l'efficacité et de l'économie. Par exemple, bien qu'il y ait de l'information sur le nombre d'ETP alloué aux différentes directions de la DGPSA et à d'autres entités participant au BP, le nombre d'ETP alloué aux diverses activités de programme est inconnu⁷¹.

Un des obstacles rencontrés, sur le plan de l'évaluation de l'efficacité et de l'économie, réside dans le fait que la production de rapports par activités fonctionnelles, qui était réalisée dans le cadre de l'ancienne AAP, n'est plus effectuée depuis 2008–2009. Parmi les exemples d'activités fonctionnelles (aussi appelées domaines fonctionnels) se trouvent le dépistage, l'évaluation de produits, les nouvelles présentations, le contrôle et la surveillance ainsi que l'éducation et la sensibilisation. Ces rapports fondés sur des tâches ou des activités sont essentiels pour analyser l'efficacité et l'économie, puisqu'ils reflètent le temps alloué par le personnel du programme à la réalisation de différentes tâches ou activités et à la production des divers extrants. En soi, cette information est importante pour évaluer ce qui suit :

- l'allocation optimale des ressources qui est axée sur la relation entre les ressources et les résultats;
- l'efficacité opérationnelle qui est axée sur la relation entre les ressources et les extrants;
- l'économie qui est axée sur l'optimisation (y compris la minimisation) de l'utilisation des ressources.

⁷¹ Selon les données fournies par la DGPSA, le nombre d'ETP alloué au BP au sein de la DGPSA a augmenté pour passer de 352,16 en 2009–2010 à 449,46 en 2011–2012.

Dans un récent rapport d'étape sur la gestion financière et le rendement des programmes de médicaments pour usage humain (y compris les produits biologiques) et d'instruments médicaux en vertu du nouveau régime de recouvrement des coûts, Santé Canada a indiqué qu'il avait adopté des mécanismes de contrôle de la gestion financière, y compris un système amélioré de suivi de l'emploi du temps, pour faciliter la validation des données sur les coûts (Santé Canada, 2013n). Il est donc possible que les rapports par activité fonctionnelle aient été relancés. De plus, Santé Canada a déclaré qu'il avait adopté un éventail d'autres mesures pour faciliter la prestation efficiente des services de réglementation, y compris les mesures suivantes :

- uniformiser les processus d'examen;
- mettre des systèmes en place — comme des PON, des directives et de la formation — afin de favoriser des examens plus efficaces et de les réaliser de façon uniforme pour permettre une meilleure planification des présentations;
- utiliser des rapports d'examen étrangers et collaborer avec d'autres organismes de réglementation;
- renforcer la capacité scientifique en embauchant et en maintenant en poste du personnel qualifié;
- améliorer les systèmes de technologie de l'information pour faciliter le processus d'examen des présentations.

Dans le même rapport, Santé Canada indiquait que les revenus accrus découlant de la mise à jour des frais d'utilisation avaient permis de mieux doter en ressources les activités et que les objectifs en matière de recouvrement des coûts pour les premières décisions respectaient la totalité des normes de service dans tous les domaines du programme. Cette même information a aussi été rapportée dans le RMR 2011-2012. Selon des représentants de la DPBTG, 100 % des premières décisions concernant des produits biologiques répondaient aux normes de service en 2012-2013; cette tendance devrait se maintenir en 2013-2014 d'après les données préliminaires.

Selon l'analyse réalisée dans le cadre de cette évaluation et dont il est question dans la section 6.7, la rapidité de l'examen des présentations de produits biologiques a augmenté grâce au nouveau cadre de recouvrement des coûts. En 2011 et 2012, 100 % des cycles d'examen des PDN et des SPDN pour les produits biologiques ont été réalisés en respectant les normes de service. Il s'agit d'une amélioration considérable par rapport à 2010, où 57 % et 80 % des cycles d'examen des PDN et des SPDN, respectivement, ont été réalisés dans les délais prévus.

Cette amélioration de la rapidité ne signifie pas nécessairement que l'examen des présentations est plus efficient, c'est-à-dire que les extraits du programme — dans ce cas, les examens réalisés — sont produits à un plus faible coût. Une analyse des coûts plus détaillée, comme l'analyse effectuée en 2007 pour soutenir la proposition de mettre à jour les frais d'utilisation qui a calculé un coût unitaire pour diverses activités de programme assujetties au recouvrement des coûts (Santé Canada et Spearhead Management Canada Limited, 2007), ferait la lumière sur la mesure dans laquelle le nouveau régime de recouvrement des coûts favorise l'efficience.

Une telle analyse pourrait aussi aider à déterminer les futures mises à jour du cadre de recouvrement des coûts qui pourraient être justifiées. L'analyse de 2007 a démontré que le coût moyen des présentations de nouvelles substances biologiques actives s'élevait à 557 000 \$, alors

que le coût médian était de 497 000 \$, comparativement à un coût moyen de 420 000 \$ et un coût médian de 385 000 \$ pour les présentations de nouvelles substances pharmaceutiques actives (Santé Canada et Spearhead Management Canada Limited, 2007).

Les représentants de la DPBTG ont affirmé que le coût plus élevé des présentations de produits biologiques reflète la plus grande complexité de ces dossiers par rapport aux présentations de produits pharmaceutiques. La mise à jour de 2011 relative au cadre de recouvrement des coûts et aux frais d'utilisation ne prenait toutefois pas en compte les différences ciblées par la DPBTG pour différentes raisons. Lors des consultations, l'industrie des produits biologiques s'était objectée à l'idée d'une hausse des frais sous prétexte qu'elle serait désavantagée par une telle hausse et qu'il y aurait un impact négatif sur les investissements au Canada. On a également noté que le concept de barème tarifaire distinct ne cadrerait pas avec les pratiques internationales. D'autres droits, basés sur les coûts combinés de la prestation des services pour les deux gammes de produits, ont été envisagés mais rejetés sous prétexte que ce serait désavantageux pour l'industrie pharmaceutique si l'on créait une situation d'interfinancement des produits biologiques. En fin de compte, le Comité directeur du recouvrement des coûts a décidé d'adopter des droits moins élevés pour les produits pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), mais a accepté d'étudier le dossier dans le cadre de la prochaine série de consultations sur le recouvrement des coûts.

Santé Canada examine les coûts, les frais et le rendement associés au BP conformément à son engagement dans le cadre de la *Proposition sur les frais d'utilisation* et du *Résumé de l'étude d'impact de la réglementation* associés au Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux. Des résultats préliminaires devraient être communiqués en 2014.

8.0 Constatations et recommandations

Pertinence

Il est nécessaire que Santé Canada continue d'assurer une surveillance pour contribuer à protéger la santé et la sécurité de la population canadienne. L'utilisation de produits biologiques est à la hausse; la population canadienne est donc plus exposée aux risques ainsi qu'aux avantages de ces produits. Le rôle de Santé Canada va dans le même sens que les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral et de Santé Canada.

L'évaluation a permis de confirmer un besoin continu relativement à la surveillance de l'État en matière de produits biologiques afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Les produits biologiques contribuent grandement à la santé des Canadiens et représentent un volet important du système de santé canadien. Par ailleurs, alors que les produits biologiques sont fréquemment utilisés dans le traitement de maladies rares, leur utilisation dans le traitement de problèmes chroniques plus courants (comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les troubles digestifs et l'asthme) est à la hausse. À l'heure actuelle, quatre des cinq médicaments qui se vendent le plus au Canada, et cinq des dix principaux, sont des produits biologiques. Puisque l'utilisation de ces produits s'accroît en raison de facteurs démographiques et de la commercialisation par l'industrie, de plus en plus de Canadiens seront exposés aux risques, de

même qu'aux effets bénéfiques, de ces produits. En outre, l'importance grandissante des thérapies et des produits innovateurs, des produits mixtes ainsi que de la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement crée des incertitudes qui confirment la nécessité, pour l'État, d'intervenir afin d'aider à protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Par ailleurs, ce rôle de protection est en accord avec les rôles et responsabilités du gouvernement canadien et de Santé Canada, décrits dans les lois et règlements fédéraux, et est en ligne directe avec un des résultats stratégiques de Santé Canada, c'est-à-dire celui qui consiste à informer les Canadiens et à les protéger en ce qui concerne les risques pour la santé associés aux aliments, aux produits, aux substances et aux environnements.

Le PPB est conforme aux priorités fédérales qui visent à améliorer la sécurité des produits de santé par la modernisation de la réglementation.

Les activités du PPB sont en harmonie avec les priorités fédérales relatives au renforcement de la sécurité des consommateurs. Dans la dernière décennie, le gouvernement fédéral a affecté des ressources considérables afin d'élargir la portée d'initiatives visant à améliorer la sécurité des produits de santé, y compris les produits biologiques, en modernisant le cadre de réglementation pour ces produits. Les principes clés de la modernisation de la réglementation sont notamment l'adoption d'une approche axée sur le cycle de vie, grâce à laquelle les risques et les bienfaits des produits thérapeutiques sont évalués tout au long de leur cycle de vie, la mise en place de mesures réglementaires proportionnelles aux risques et l'amélioration de l'ouverture et de la transparence du système de réglementation.

Rendement : mise en œuvre du programme

Santé Canada a élaboré des cadres de réglementation exhaustifs pour s'attaquer aux risques associés aux cellules, tissus et organes ainsi qu'au sang et composants du sang; des travaux sont en cours pour établir des règlements sur les médicaments orphelins et pour moderniser la réglementation actuelle sur les vaccins.

Durant la période d'évaluation, la mise en œuvre des activités prévues de Santé Canada a progressé; certaines mesures ont donc été prises relativement à plusieurs questions et défis apparus en cours de route. Néanmoins, un nombre de défis et de questions demeure.

Élaboration de la législation et de la réglementation

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a élaboré un cadre de réglementation complet visant à réduire les risques associés aux CTO, de même qu'au sang et composants du sang. Des normes canadiennes en matière de CTO ont été adoptées en 2003, et la phase I du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO) est entrée en vigueur en décembre 2007. Le règlement comprend notamment des dispositions relatives à l'enregistrement des établissements de CTO, à la quarantaine, aux erreurs, accidents et effets indésirables, aux déclarations à Santé Canada ainsi qu'aux systèmes d'assurance de la qualité. Santé Canada travaille présentement à l'élaboration de la phase II du cadre de réglementation en matière de CTO, qui comprendra des dispositions complètes en ce qui concerne la surveillance de la conformité et de la mise en application, de même que des

stratégies de surveillance et de déclaration en matière d'effets indésirables. La phase II couvrira également les valves cardiaques et la dure-mère; ces produits relèveront donc du Règlement sur les CTO plutôt que de celui relatif aux matériels médicaux.

Santé Canada travaille actuellement à la finalisation d'un nouveau cadre de réglementation relatif au sang et aux composants du sang, en réponse aux recommandations de 1997 de la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada (Commission Krever). Par le biais du Règlement sur les CTO, Santé Canada a adopté une approche progressive dans l'élaboration du cadre de réglementation en matière de sang, qui comprend la mise en œuvre d'un nouveau processus d'obtention d'une licence pour les établissements de sang, la mise à jour du règlement en matière de plasmaphérèse et l'adoption de normes en matière de sang. Le Règlement sur le sang a été publié dans la Gazette du Canada, Partie II en octobre 2013 et devrait entrer en vigueur en octobre 2014.

Santé Canada travaille présentement à l'élaboration d'un cadre de réglementation qui porte sur le développement, l'évaluation et l'approbation de médicaments orphelins, qui sont des médicaments (souvent des produits biologiques) conçus précisément pour le traitement de maladies rares. De plus, des mises à jour du cadre de réglementation des vaccins pour usage humain et du sperme de donneur sont prévues dans les phases à venir du processus de modernisation de la réglementation. En ce qui a trait au sperme de donneur, la DPBTG étudie des options qui lui permettront de suivre le rythme des nouvelles techniques de prélèvement, de congélation et d'entreposage qui ont été élaborées au cours des dernières années. Même si un certain nombre de difficultés se sont posées avec l'adoption de règlements découlant de la *Loi sur la procréation assistée* (LPA), notamment une contestation constitutionnelle de la part du Québec, des débats de politique et une analyse des options sont présentement en cours.

D'autres nouvelles thérapies biologiques telles que la thérapie cellulaire et la thérapie génétique sont présentement considérées comme des médicaments en vertu de la réglementation actuelle. Cette approche est similaire à celle en vigueur aux É.-U., mais diffère de celle adoptée par l'UE, où un cadre de réglementation spécifique aux médicaments de thérapies innovantes est en place depuis 2007. Les É.-U. et l'UE, contrairement à Santé Canada, ont créé des comités consultatifs multidisciplinaires afin d'évaluer et d'analyser les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité des thérapies innovantes, ainsi qu'à la façon adéquate de les utiliser; toutefois, il est important de noter que l'approche de comité est utilisée pour tous les produits, et non seulement pour les thérapies innovantes.

À l'heure actuelle, Santé Canada traite les PBU comme des PDN en vertu du cadre de réglementation en vigueur. L'industrie des produits biologiques considère qu'il serait nécessaire de clarifier les directives en matière de nouvelles thérapies biologiques et d'inclure les PBU dans les initiatives de modernisation de la réglementation de Santé Canada. Des représentants de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques ont quant à eux conclu que l'évolution de la situation permettra de déterminer si des modifications réglementaires sont nécessaires.

Essais cliniques

Santé Canada a pris plusieurs mesures pour renforcer le cadre de réglementation des essais cliniques, mais n'oblige pas pour l'instant les promoteurs à divulguer les résultats des essais cliniques.

Santé Canada a renforcé le cadre de réglementation en matière d'essais cliniques en mettant en œuvre des approches fondées sur le risque afin de surveiller la déclaration des effets indésirables lors d'essais cliniques, en mettant en place un programme d'inspection des centres d'essais cliniques et en demandant l'élaboration de nouvelles normes relatives aux volontaires pour les comités d'éthique de la recherche. En réponse aux préoccupations quant au fait que l'exigence de présenter une DEC représente une charge de travail excessive pour les chercheurs utilisant des PREP, Santé Canada a adopté un règlement définissant quels types de recherches cliniques fondamentales pour lesquelles des PREP sont utilisés sont exclues de la réglementation relative aux essais cliniques, et lesquels doivent faire l'objet d'une demande d'essai clinique.

En outre, en mai 2013, Santé Canada a rendu accessible une nouvelle base de données publique sur les essais cliniques de médicaments ayant été autorisés. Même si elle est obligatoire pour les promoteurs, la base de données contient tout de même moins de renseignements que les registres des États-Unis et de l'Union européenne, respectivement obligatoires depuis 1997 et 2004. Une des différences principales entre les systèmes réside dans le fait que, à l'opposé des É.-U. (et bientôt de l'UE), Santé Canada n'oblige pas les promoteurs à publier les résultats des essais cliniques. Pourtant, l'augmentation de la quantité d'information relative aux essais cliniques que Santé Canada rend publique, y compris les résultats de ces essais, serait cohérente avec son engagement en ce qui concerne l'amélioration de sa transparence par le biais de la modernisation de la réglementation, et harmoniserait son approche avec celle de ses homologues internationaux.

Recommandation n° 1 :

Afin de suivre la tendance internationale et de respecter son engagement relatif à l'augmentation de la transparence conformément à la modernisation de la réglementation, Santé Canada devrait accroître la quantité de renseignements liés aux essais cliniques qu'il rend accessible, y compris les résultats de ces essais.

Évaluation des présentations et autorisation de mise en marché

La DPBTG a atteint ses cibles de rendement pour le premier examen des présentations de produits biologiques depuis 2006. On ignore la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit; on ne sait pas non plus si le PPB recueille ce genre de renseignements de façon systématique.

En avril 2011, Santé Canada a franchi un pas important avec l'entrée en vigueur du Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux. Le Règlement a permis d'ajuster les frais d'utilisation relatifs à divers services de réglementation, dont l'évaluation des présentations et l'obtention d'une licence d'établissement, avec comme objectif de ramener le taux de partage des coûts à 50 %, c'est-à-dire au même taux qu'en 1995, année où les frais d'utilisation sont entrés en vigueur. L'augmentation de revenus résultant de cet ajustement devrait constituer un moyen de financement stable qui améliorera la capacité de Santé Canada à fournir des services de réglementation.

Ceci étant dit, il faut noter que la DPBTG atteint ses objectifs de rendement en ce qui concerne les premiers examens depuis 2006 bien avant l'adoption de la mise à jour des frais d'utilisation. De plus, même si l'efficacité de l'examen des présentations n'a pas été constante durant la période d'évaluation, en 2011 et en 2012, 100 % des cycles d'examen de PDN et de SPDN pour des produits biologiques ont été complétés à l'intérieur du délai prévu par les normes de service.

Des représentants du PPB ont fait part de leurs préoccupations par rapport au fait que la hausse des frais d'utilisation n'avait pas tenu compte du coût plus élevé des présentations de produits biologiques par rapport aux présentations de produits pharmaceutiques. Ces coûts plus élevés s'expliquent par la plus grande complexité des présentations de produits biologiques et par les coûts supplémentaires associés aux ESL et au PMCL. En général, des ESL sont réalisées pour de nouveaux types de produits et pour des changements aux processus et aux installations de fabrication de produits biologiques dans le cadre du processus d'examen; elles ont pour but de valider l'information contenue dans la présentation et de s'assurer qu'il n'y pas de facteurs auparavant imprévus qui pourraient entraîner la production d'un produit de mauvaise qualité ou accroître la probabilité que survienne dans l'avenir une erreur ou un accident qui pourrait mener à la contamination d'un produit. Les données fournies par le DPBTG font ressortir que, en moyenne, les ESL, nécessitent 220 heures de travail du personnel (soit 18 600 \$ en salaires) ainsi que 8 502 \$ en frais de déplacement. Entre 2000 et 2005, huit avis d'insuffisance ont été délivrés en fonction du résultat des ESL.

Le PMCL est un programme fondé sur les risques qui couvre à la fois les étapes avant et après la commercialisation. Étant donné que les produits biologiques supposent l'utilisation d'organismes vivants qui sont essentiellement plus variables, plus difficiles à produire et à caractériser de façon uniforme et plus sensibles aux changements dans les produits de départ et les procédés de fabrication que les médicaments mis au point par synthèse chimique, l'objectif du PMCL est d'assurer une surveillance additionnelle de ces produits en vue de garantir leur innocuité et leur efficacité. Les produits assujettis au PMCL sont assignés à l'un des quatre groupes d'évaluation; chacun de ces groupes correspond à un niveau différent de surveillance réglementaire selon les niveaux de risque des produits. Les données fournies par la DPBTG indiquent que 29,9 ETP étaient associés au PMCL en 2012-2013, ce qui représentait un coût salarial d'environ 3,5 M\$.

L'évaluation n'a pu déterminer la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité ou à la sécurité d'un produit; on ne sait pas non plus si le PPB recueille ce genre de renseignements de façon systématique.

Recommandation n° 2 :

Santé Canada devrait garder des données sur la fréquence à laquelle les ESL et les évaluations du PMCL font ressortir des enjeux qui pourraient nuire à la qualité et à la sécurité des produits. Cette information pourrait contribuer à démontrer l'importance et la nécessité de ces composantes uniques du PPB.

Comme les ESL et le PMCL, la recherche en réglementation est un autre élément unique du PPB qui n'est pas présent dans le Programme des produits pharmaceutiques. Les recherches menées sont une combinaison de 1) recherches prospectives pour anticiper les nouveaux enjeux touchant la réglementation des produits biologiques et 2) d'un processus d'élaboration de méthodes et de résolution de problèmes. Dans le premier cas, la recherche sert souvent à étoffer le processus d'élaboration de politiques dans de nouveaux secteurs de la réglementation tandis que, dans le deuxième cas, elle sert à soutenir l'examen préalable à la commercialisation ainsi que les fonctions postérieures à la commercialisation du PPB par exemple en établissant de nouvelles méthodes pour faciliter l'évaluation de produits biologiques ou en effectuant des analyses de laboratoire qui contribuent aux activités de l'Inspectorat. Des travaux sont en cours pour produire un cadre de gouvernance qui permettra à la fonction de recherche de devenir une ressource facilement accessible pour toutes les Directions partenaires du PPB tout en continuant d'exécuter le type de recherche prospective qui permet d'alimenter le processus d'élaboration de politiques. Au cours des dernières années, la fonction de recherche aurait connu de grandes difficultés du point de vue des ressources.

Surveillance après la commercialisation

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour améliorer la surveillance post-commercialisation des produits biologiques, mais certaines difficultés subsistent avec la déclaration de réactions indésirables à des produits biologiques et l'utilisation de données de rapports sur des réactions indésirables. Santé Canada n'a pas d'approche normalisée ni de mécanisme centralisé pour assurer un suivi systématique de ses activités de signaux et de sa réponse aux mesures de suivi recommandées qui découlent d'évaluations des signaux menées à bien.

Pendant la période d'évaluation, Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour améliorer la surveillance post-commercialisation, notamment la mise en œuvre d'un processus de déclaration électronique des réactions indésirables pour les professionnels de la santé et, plus récemment, pour l'industrie. Tout récemment, le 6 décembre 2013, le Projet de loi C-17, *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa), a été annoncé; il est présentement en deuxième lecture. Cette loi propose des modifications à la *Loi sur les aliments et drogues* qui devraient améliorer la capacité de Santé Canada de recueillir de l'information sur la sécurité après la commercialisation, dont une modification proposée pour obliger la déclaration des réactions indésirables de la part des établissements de santé. Le Règlement sur les CTO et le nouveau Règlement sur le sang proposé comprennent déjà des dispositions relatives à la déclaration obligatoire par les établissements de santé de certains types de réactions indésirables.

Malgré les progrès réalisés dans ces secteurs, il reste encore des problèmes à régler avec la déclaration des réactions indésirables à des produits biologiques et l'utilisation des données des rapports sur les réactions indésirables de la part de Santé Canada. Certains de ces problèmes s'expliquent par le fait que, en plus de Santé Canada, l'ASPC ainsi que les provinces et les territoires doivent aussi assumer des responsabilités relativement à la surveillance post-commercialisation du sang, des CTO et des vaccins. Cela entraîne un risque de confusion chez les intervenants par rapport aux obligations de déclaration des réactions indésirables ainsi qu'un risque de sous-déclaration au Programme Canada Vigilance, le système de déclaration des réactions indésirables de Santé Canada. Même si Santé Canada et l'ASPC collaborent régulièrement pour rapprocher des données provenant de rapports sur des réactions indésirables à de tels produits dans leurs bases de données respectives, des dispositions relatives à la confidentialité empêchent Santé Canada d'accéder directement aux bases de données de l'ASPC et à celles des provinces et des territoires. Par conséquent, Santé Canada n'a pas accès à des données exhaustives de rapports de réactions indésirables à de tels produits, ce qui limite l'utilité de ces données du point de vue de la surveillance post-commercialisation. Il faut noter que le document de 2010 *Leçons à retenir : Réponse de l'Agence de la santé publique du Canada et de Santé Canada à la pandémie de grippe H1N1 de 2009* avait recommandé que les parties en cause (ASPC, Santé Canada ainsi que les provinces et les territoires) finalisent les ententes d'échange d'information sur la surveillance des vaccins entre les administrations et mettent en œuvre un système de surveillance intégrée pour l'immunisation, y compris la surveillance des événements indésirables.

Même si Santé Canada a commencé à élaborer et à mettre en œuvre des stratégies, comme une surveillance ciblée et l'exploration de données, pour suivre systématiquement les rapports de réactions indésirables dans le Programme Canada Vigilance en vue de repérer d'éventuels signaux de sécurité, celui-ci risque d'être plus ou moins utile pour la surveillance post-commercialisation des produits biologiques à court terme. Cela s'explique par le fait que bon nombre de produits biologiques sont utilisés dans de petites populations et sont donc peu susceptibles de donner un nombre suffisant de rapports de réactions indésirables dans la base de données de Canada Vigilance pour pouvoir soutenir l'exploration de données. Bien que Santé Canada effectue une surveillance ciblée à l'aide des données de Canada Vigilance concernant des réactions indésirables ciblées à des médicaments ciblés précis, il compte davantage sur d'autres sources de données sur la sécurité post-commercialisation, notamment des données internationales, de l'information fournie par des titulaires d'autorisations de mise en marché (p. ex. RPPV) et des rapports d'études de cas individuels. Ceci étant dit, si l'utilisation de produits biologiques pour traiter des problèmes plus communs devient plus populaire, l'exploration de données pourrait occuper une place plus importante dans l'avenir pour ce qui est de repérer d'éventuels signaux de sécurité.

À l'heure actuelle, Santé Canada n'utilise pas une approche normalisée et centralisée en ce qui concerne la détection systématique des signaux et la réponse aux actions recommandées une fois l'évaluation des signaux terminée. En ce moment, l'information est très dispersée au sein de la DGPSA et n'est pas gérée de manière uniforme. Un outil de suivi des recommandations relatives à la sécurité des produits pharmaceutiques a été adopté récemment; selon des représentants du PPB, on envisage de mettre bientôt en place un système de surveillance des résultats des signaux de produits biologiques. Étant donné les conséquences possibles sur la santé et la sécurité des

Canadiens, une approche globale, normalisée et centralisée semble nécessaire pour ce qui touche à la gestion, par Santé Canada, de l'information relative à la surveillance après la mise en marché.

Recommandation n° 3 :

Santé Canada devrait améliorer ses systèmes d'information en ce qui concerne la surveillance et le contrôle des produits sur le marché. Plus précisément, Santé Canada devrait créer et mettre en œuvre une approche globale et centralisée pour la gestion de l'information relative aux activités de surveillance après la mise en marché. Cette approche devrait comprendre un mécanisme centralisé pour suivre les activités de détection des signaux relatifs aux produits biologiques, y compris la réponse de Santé Canada aux actions recommandées à la suite de l'évaluation complète des signaux de produits biologiques.

Même si, conformément au PASPAC, Santé Canada a annoncé l'instauration de ces mesures, certains éléments du renforcement de l'approche en matière de surveillance après la mise en marché, déjà en vigueur ailleurs dans le monde, n'ont pas été mis en place. Par exemple, Santé Canada n'a pas le pouvoir d'obliger les fabricants à fournir des PGR et des RPPV. Toutefois, le Projet de loi C-17 annoncé récemment propose une modification à la *Loi sur les aliments et drogues* qui permettrait à Santé Canada d'obliger les individus à fournir l'information qu'ils ont en leur possession aux fins de l'évaluation des risques graves pour la santé et d'obliger les fabricants à compiler l'information, à réaliser de nouveaux tests ou de nouvelles études ou à faire le suivi de l'expérience dans le but d'obtenir des renseignements supplémentaires. Le Projet de loi C-17 propose aussi de permettre à Santé Canada d'imposer des modalités pour les autorisations de mise en marché et de modifier ces mêmes modalités au besoin.

Même si, dans ce dernier cas, le pouvoir est relativement large, on ignore si Santé Canada a des plans précis pour obliger la production de PGR dans l'avenir. Il est également à noter que le contrôle du respect des conditions imposées aux fabricants par les AC-C constitue une autre zone grise de l'approche de Santé Canada.

Recommandation n° 4 :

Santé Canada devrait évaluer s'il est toujours pertinent de continuer à obliger les fabricants à fournir des plans de gestion des risques conformément à l'engagement qu'il a pris dans le PASPAC.

Conformité et mise en application

Santé Canada a pris un certain nombre de mesures pour renforcer la conformité et l'application de la loi. Il est encore difficile de produire des rapports sur les BPF par gamme de produits.

Dans les domaines de la conformité et de la mise en application, Santé Canada a amélioré les inspections relatives aux essais cliniques en définissant des caractéristiques de risque associées au choix d'un emplacement, a renforcé le contrôle en ce qui concerne les produits importés par le biais du programme national de l'intégrité des frontières, a mis en place un programme d'inspection en matière de BPV et a adopté une approche fondée sur le risque relativement aux inspections en matière de BPF pour les établissements de produits pharmaceutiques.

Conformément aux recommandations du CCR, Santé Canada et la FDA ont récemment mis en œuvre une initiative qui vise à permettre d'avoir de plus en plus recours aux rapports d'inspection de BPF préparés par son homologue. En ce moment, cette initiative s'applique seulement aux installations situées au Canada et aux É.-U., mais elle pourrait aussi s'étendre à d'autres pays dans le futur. Par ailleurs, même si la normalisation et le partage des rapports d'inspection de BPF constituent une des priorités du Conseil de coopération en matière de réglementation, il faut savoir que Santé Canada et la FDA utilisent des méthodes de production de rapports différentes. En effet, les rapports de la FDA sont classés par catégories de produits alors que ceux de Santé Canada sont regroupés avec les autres rapports de BPF pour les produits pharmaceutiques, les produits biologiques et les médicaments vétérinaires. Afin d'atteindre son objectif, le Conseil devra peut-être demander l'élaboration d'une approche commune en ce qui a trait aux rapports de conformité.

Le Projet de loi C-17, qui a été annoncé le 6 décembre 2013, a proposé des modifications qui accorderaient à Santé Canada le pouvoir de retirer des produits thérapeutiques du marché s'ils présentent un risque imminent ou grave pour la santé. Les modifications prévoient aussi une hausse des amendes et des sanctions jusqu'à un maximum de 5 000 000 \$ et/ou deux ans en prison. Ces modifications, si elles sont mises en œuvre, répondraient aux préoccupations exprimées par certains informateurs clés par rapport à ce qu'ils perçoivent comme étant des options d'application de la loi relativement limitées mises à la disposition de Santé Canada.

Communications et engagement des parties intéressées

Santé Canada a entrepris un certain nombre d'initiatives pour améliorer les communications et l'engagement des parties intéressées.

Santé Canada a entrepris un certain nombre d'initiatives afin d'améliorer la communication avec les parties intéressées ainsi que l'engagement de ces dernières. Par exemple, depuis 2005, Santé Canada fournit au public de l'information relative aux décisions prises à la suite d'examen par le biais du SMD. En 2012, Santé Canada a rendu accessible le Tableau des activités postautorisation (TAPA), qui fournit des renseignements à jour sur des produits approuvés. Cette initiative a été mise en œuvre entre autres en réponse aux préoccupations exprimées par le BVG quant au fait que Santé Canada ne divulguait pas d'information liée aux avis de conformité avec conditions, aux rejets et au retrait du marché de nouveaux médicaments. Le tableau comprend un résumé des activités ayant une incidence sur l'utilisation sécuritaire et efficace d'un produit, notamment de l'information concernant des demandes relatives à une nouvelle utilisation du produit (que la décision de Santé Canada ait été positive ou non), des demandes présentées dans le but de se conformer à des conditions (pour les produits faisant l'objet d'un avis de conformité avec condition) ainsi que des décisions réglementaires comme l'annulation d'un DIN. Il est toutefois à noter que les renseignements relatifs aux demandes

refusées ne sont pas publiés dans le Sommaire des motifs de décisions et donc que, contrairement à la FDA et à l'EMA, Santé Canada ne fournit pas d'information au public quant aux raisons du refus d'une demande. Toutefois, à compter de 2014-2015, Santé Canada commencera à publier des résumés d'examen de l'innocuité des médicaments après la mise sur le marché.

Dans le but d'améliorer la qualité de l'étiquetage des médicaments et l'accès à des renseignements faciles à comprendre, Santé Canada a apporté des changements en ce qui concerne la qualité des monographies de produits et a adopté des modifications à la réglementation en vertu de l'Initiative sur l'étiquetage en langage clair. Actuellement, Santé Canada a un pouvoir limité en ce qui concerne l'exigence pour les fabricants de modifier l'étiquette d'un produit une fois que celui-ci a fait l'objet d'un avis de conformité (AC). Cette lacune est corrigée par le Projet de loi C-17, qui accorderait à Santé Canada le pouvoir d'exiger des fabricants qu'ils modifient une étiquette de produit ou qu'ils remplacent son emballage pour éviter des préjudices pour la santé.

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a communiqué de l'information relative aux risques et à l'innocuité par l'intermédiaire de la page « Avis, mises en garde et retraits » sur le site MedEffet ainsi que par divers autres moyens de diffusion. Au début 2013, Santé Canada a rendu accessible la Base de données sur les rappels et les avis de sécurité, qui comprend une fonction de recherche avancée de même qu'une nouvelle présentation de la communication des risques. Santé Canada a indiqué qu'il était en train de réévaluer ses objectifs de rendement relativement à l'élaboration du contenu des communications des risques ainsi que de la diffusion de ces communications, et qu'il tentait de déterminer quels secteurs pourraient faire l'objet d'améliorations ciblées relativement à la communication des risques. Santé Canada a aussi récemment commencé l'évaluation de ses communications des risques en matière de produits de santé, dont les produits biologiques, poursuivant ainsi son objectif de longue date quant à l'évaluation de l'efficacité de ses communications des risques associés à divers produits.

Santé Canada offre une variété d'occasions d'engagement pour les parties intéressées, par exemple, la possibilité de participer à des consultations publiques en lien avec des propositions relatives aux orientations, aux politiques et à des modifications de la réglementation, ainsi qu'à des comités consultatifs afin de participer à l'élaboration de règlements et de politiques. De plus, Santé Canada consulte l'industrie par le biais de réunions préalables aux présentations et du Programme de réunions bilatérales (PRB). Même si ces réunions ne sont pas accessibles aux professionnels de la santé et aux consommateurs, ou patients, Santé Canada a précisé qu'il organisait aussi des rencontres avec les associations industrielles, les associations d'hôpitaux et les associations médicales représentant les professionnels de la santé. Certains informateurs clés (à l'externe) sont toutefois préoccupés par le fait que l'engagement et le processus de consultation semblent favoriser l'industrie plutôt que les autres parties intéressées.

Rendement – atteinte des résultats

Durant la période d'évaluation, Santé Canada a mené de nombreuses activités qui devraient contribuer à l'atteinte des résultats du PPB. Cependant, pour diverses raisons, les données permettant de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne l'atteinte des résultats sont relativement limitées.

Résultats immédiats

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension des consommateurs et des professionnels de la santé à l'égard de l'information sur l'innocuité des médicaments.

Dans l'immédiat, les activités de Santé Canada devraient améliorer la connaissance et la compréhension des parties intéressées sans lien avec l'industrie quant aux risques et bienfaits associés aux produits biologiques. Des enquêtes menées entre 2003 et 2007 ont permis de déterminer qu'il serait possible de mieux communiquer aux consommateurs et aux professionnels de la santé l'information liée à la sécurité des médicaments publiée par Santé Canada. Néanmoins, les renseignements spécifiques aux produits biologiques n'étaient pas accessibles. Santé Canada procède actuellement à l'évaluation de l'efficacité de sa communication des risques.

Il est possible d'améliorer la connaissance et la compréhension de l'industrie à l'égard des activités préalables à la commercialisation.

Dans l'immédiat, les activités de Santé Canada devraient améliorer la connaissance et la compréhension de l'industrie en ce qui concerne les activités réglementaires de Santé Canada en matière de produits biologiques. Bien que limitées, les données disponibles permettent de faire ressortir certains domaines pour lesquels des clarifications pourraient être apportées. Ces domaines comprennent notamment la classification des cellules souches, des thérapies génétiques et d'autres nouveaux produits de santé, la dénomination des produits biologiques ultérieurs, la classification des CTO et de certains produits mixtes ainsi que l'utilisation par Santé Canada de directives et d'examen étrangers lors du processus d'examen.

Des processus préalables et postérieurs à la commercialisation sont en place pour aider à garantir que les produits biologiques sont sûrs et efficaces.

À court terme, les activités de Santé Canada devraient permettre d'améliorer l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques. En effet, certains processus ayant lieu avant et après la mise en marché ont été mis en place afin d'aider à garantir la sécurité et l'innocuité des produits biologiques, mais concrètement, rien ne permet de démontrer qu'il y ait eu des améliorations dans ce domaine.

Les données disponibles donnent à penser que les cas de non-conformité grave de l'industrie sont relativement rares. Il est possible d'améliorer les rapports de conformité en mettant davantage l'accent sur les résultats et en ventilant les rapports de conformité par gamme de produits.

Finalement, à court terme, les activités de Santé Canada devraient mener à une amélioration du respect des exigences réglementaires de la part de l'industrie. Les données disponibles portent à croire que les non-conformités graves sont plutôt rares. Néanmoins, durant la période d'évaluation, Santé Canada n'a pas produit de rapports réguliers en ce qui concerne la nature, le sérieux, la fréquence et l'importance des non-conformités liées aux produits biologiques, et s'est plutôt concentré sur la quantification des activités et des résultats. En outre, une bonne partie des données de Santé Canada en matière de conformité, notamment les données relatives aux BPF, aux BPC et aux BPV sont classées parmi de nombreuses catégories de produits, lesquelles regroupent les médicaments pour usage humain et les produits biologiques.

Cela dit, l'Inspectorat a récemment créé un rapport sommaire des inspections qui sera publié sur le site Internet de Santé Canada. Le rapport de 2012-2013 comprend une description des activités et des résultats de l'Inspectorat, présente le taux de conformité général de l'industrie et fournit une liste des observations les plus fréquentes pour les établissements non conformes. En revanche, le rapport ne contient aucune information quant aux mesures prises par l'Inspectorat en cas de non-conformité, pas plus qu'il ne regroupe l'information relative aux BPF, aux BPC et aux BPV par catégories de produits. Toutefois, les renseignements relatifs aux activités d'inspection et de conformité pour le sperme, le sang et les CTO sont déclarés par catégorie de produits.

Un certain nombre de problèmes se posent lorsque l'on veut ventiler les rapports de conformité, notamment des difficultés techniques à extraire les données nécessaires. De plus, alors que la fonction préalable à la commercialisation du PPB s'articule autour du produit, ce n'est pas nécessairement le cas pour la fonction de conformité, qui est plutôt axée sur les processus. Par conséquent, une inspection des BPF d'une installation de fabrication qui produit à la fois des produits pharmaceutiques et des produits biologiques se concentre sur l'ensemble du processus de fabrication et non sur les produits qui sont fabriqués à cet endroit; le résultat de l'inspection s'applique à l'installation dans son ensemble. Ceci étant dit, on ne retrouve pas de contraintes semblables pour les inspections de BPC. Les essais cliniques concernent un seul produit, soit un produit pharmaceutique ou un produit biologique; par conséquent, il serait plus facile de consigner les données d'inspection des essais cliniques par type de produit. Dans le contexte de l'actuelle Architecture des activités de programmes de Santé Canada, dans laquelle le Programme des produits pharmaceutiques et le Programme des produits biologiques constituent des secteurs de programme distincts, on se doit de rapporter des données d'inspection et de conformité propres aux programmes.

Recommandation n° 5 :

Santé Canada devrait consolider son approche actuelle en ce qui concerne la production de rapports de conformité en mettant davantage l'accent sur les résultats associés à la conformité et à l'application de la loi et en améliorant sa capacité de produire des rapports sur les données d'inspection et de conformité des BPF, des BPV et des BPC propres aux produits biologiques.

Résultats à moyen terme

On ignore la mesure dans laquelle les activités de Santé Canada ont mené à l'adoption par les intervenants de comportements sûrs. L'évaluation que fait continuellement Santé Canada de l'efficacité de ses communications sur les risques pourrait faire la lumière sur cette question.

À moyen terme, les activités de Santé Canada devraient mener à l'adoption par les parties intéressées, plus précisément les professionnels de la santé et les consommateurs, de comportements sécuritaires en ce qui concerne l'utilisation des produits biologiques. Néanmoins, nous ne savons pas dans quelle mesure les activités de Santé Canada peuvent avoir une incidence sur ces comportements. L'évaluation actuelle par Santé Canada de l'efficacité de sa communication des risques pourrait permettre d'avoir une idée du degré d'influence des activités du Ministère sur le comportement des parties intéressées.

Le recours à des preuves scientifiques et à une analyse risques-avantages (ou à une analyse fondée sur les risques) fait officiellement partie des processus de Santé Canada précédant et suivant la commercialisation.

Les activités de Santé Canada devraient également mener à une augmentation de l'utilisation des données scientifiques et des analyses risques-avantages lors de prises de décision liées aux produits biologiques. L'utilisation des données scientifiques et des analyses risques-avantages est intégrée de façon formelle au Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé, ainsi qu'à d'autres processus ayant lieu avant et après la mise en marché. Santé Canada a créé des comités consultatifs d'experts (CCE) ayant pour mission de superviser l'élaboration de politiques et de règlements et a adopté certaines des recommandations de ces comités. Par exemple, l'élaboration du Règlement sur les CTO et du Règlement sur le sang sont en lien avec des recommandations des comités consultatifs d'experts.

Le processus d'élaboration de politiques et de règlements étant souvent long, dans certains cas, la mise en œuvre de la réponse de Santé Canada a demandé plus de temps que ce qui était prévu. La rapidité globale du processus relatif aux signaux des produits biologiques (c'est-à-dire du moment de la détection du signal jusqu'à ce que des mesures concrètes soient posées par Santé Canada) n'a pu être établie.

À moyen terme, Santé Canada espère être en mesure de réagir efficacement en ce qui concerne les risques cernés associés aux produits biologiques. Bien que l'élaboration de politiques et de règlements constitue souvent un processus de longue haleine, l'évaluation a tout de même permis de conclure que, dans certains cas, la réaction de Santé Canada n'a pas été suffisamment rapide. Par exemple, l'élaboration du Règlement sur les CTO et sur le sang a nécessité plus de temps et de ressources que ce qui avait été prévu.

L'analyse de données de Santé Canada relatives aux signaux de sécurité a révélé que l'attribution de l'évaluation des signaux liés aux produits biologiques se fait suffisamment rapidement et qu'une grande majorité des évaluations des signaux relatifs aux produits biologiques sont complétées dans les limites des normes de service, qui sont de 130 jours. Puisque le nombre de cas était restreint, l'évaluation n'a toutefois pas permis de tirer de conclusions sur la rapidité globale du processus d'analyse des signaux relatifs aux produits biologiques (c'est-à-dire le temps total qui s'écoule entre le moment de la détection du signal jusqu'à ce que des actions concrètes soient posées par Santé Canada).

Santé Canada participe activement à un éventail de tribunes internationales. Santé Canada est perçu par les principaux informateurs internationaux comme un participant constructif aux activités bilatérales et multilatérales.

À moyen terme, Santé Canada s'attend à être en mesure de continuer d'harmoniser ses exigences réglementaires pour les produits biologiques avec celles de ses homologues étrangers. Parmi de nombreux autres engagements internationaux, Santé Canada est à la fois observateur officiel et participant de la CIH, a des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) avec un certain nombre de pays, a des ententes formelles d'échange de renseignements avec la FDA, la TGA de l'Australie et la Communauté européenne, et participe avec la FDA au Conseil de coopération en matière de réglementation, dont l'objectif principal consiste à aligner les approches du Canada et des É.-U. en matière de réglementation.

La DPBTG, quant à elle, fait partie des organismes de réglementation responsables de l'examen des vaccins dans le cadre du programme de préqualification des vaccins de l'OMS, et elle est un des membres fondateurs du Réseau des organismes de réglementation du sang de l'OMS. En outre, la Direction a également contribué à l'élaboration des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les établissements de sang ainsi qu'à celle du document d'orientation sur les produits biosimilaires. Par ailleurs, la Direction est récemment devenue un des centres de collaboration, et laboratoire de référence, de l'OMS sur les produits biologiques, dont le mandat consiste à contrôler la conformité aux normes internationales des vaccins contre la grippe. D'importants informateurs internationaux perçoivent Santé Canada comme un participant constructif dans les engagements bilatéraux et multilatéraux.

Résultats à long terme

Les activités de Santé Canada semblent avoir contribué à une diminution des risques pour la santé et des réactions indésirables.

À long terme, les activités de Santé Canada vont vraisemblablement contribuer à réduire les risques pour la santé et les effets indésirables associés à l'utilisation des produits biologiques. D'après les données d'enquête disponibles, le taux de confiance des consommateurs en ce qui concerne le système de réglementation en place et l'innocuité des médicaments est élevé; les données spécifiques aux produits biologiques ne sont toutefois pas disponibles.

En définitive, Santé Canada espère offrir un système de réglementation des produits biologiques vendus au Canada qui soit durable, rentable, efficace et fondé sur la science. L'évaluation a permis de démontrer que Santé Canada utilise les données scientifiques et consulte les parties intéressées lors de l'élaboration de politiques et de règlements. Alors que les rajustements récents aux frais d'utilisation pour les produits biologiques permettront de renforcer la viabilité du système de réglementation des produits biologiques, des représentants du PPB ont souligné que les frais ne tiennent pas compte de la plus grande complexité des présentations de produits biologiques ni des coûts supplémentaires associés aux ESL et au PMCL. Par ailleurs, les coûts d'autres gammes de produits, comme les CTO et les produits du sang, ne peuvent être recouverts.

Rendement – efficacité et rentabilité

Les renseignements sur le rendement et les finances du Programme n'étaient pas suffisants pour bien faire ressortir l'efficacité et la rentabilité. La DGPSA a récemment mis en œuvre un certain nombre d'améliorations à son approche de communication de l'information financière, ce qui devrait faciliter les analyses à venir.

Durant la période d'évaluation, la Direction générale des produits de santé et des aliments a procédé à de nombreux changements quant à ses méthodes de production de rapports financiers. Il est donc difficile d'obtenir un portrait réel des dépenses et des budgets du PPB, de même que de comparer et d'analyser l'information dans le temps. La Direction a modifié ses méthodes afin de se conformer aux exigences du gouvernement fédéral, ce qui devrait améliorer l'exactitude des renseignements et faciliter les analyses futures.

Depuis 2008-2009, aucun rapport financier par activité n'a été produit. Or, la production de ce type de rapport est nécessaire à la détermination des coûts par activité, laquelle est à son tour importante pour l'analyse de l'efficacité des activités de programme. En 2007, la Direction générale des produits de santé et des aliments a produit un rapport des coûts par activité afin d'appuyer sa proposition relative à l'ajustement des frais d'utilisation et a utilisé les résultats de l'analyse pour calculer le coût unitaire de diverses activités de réglementation, dont l'examen des présentations.

Les données disponibles indiquent que la rapidité de l'évaluation des présentations s'est améliorée pour les demandes relatives à des produits biologiques depuis la mise en œuvre du nouveau cadre de recouvrement des coûts. Toutefois, sans une analyse du coût unitaire de l'évaluation des présentations et d'autres activités découlant du recouvrement des coûts, il est difficile de déterminer si l'amélioration de l'efficacité correspond également à des économies. Par ailleurs, en plus de permettre une évaluation de l'étendue des économies réalisées depuis la mise en œuvre du nouveau cadre de recouvrement des coûts, l'analyse pourrait aussi permettre de déterminer quels aspects du cadre risquent de devoir être ajustés en ce qui concerne le PPB. Ainsi, cette analyse constituerait une mise à jour de celle produite en 2007. Par exemple, l'analyse de 2007 a permis de démontrer que les coûts liés à l'examen des présentations de produits biologiques étaient considérablement plus élevés que ceux pour les médicaments. L'ajustement du cadre de recouvrement des coûts et des frais d'utilisation en 2011 n'a cependant pas tenu compte de ces différences.

La Direction procède actuellement à un examen des coûts, des frais et du rendement du PPB, conformément à son engagement pris dans le cadre de la proposition de frais d'utilisation ainsi que du Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, en lien avec le Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux.

Annexe A – Matrice d'évaluation

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION		
Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
PARTIE 1 : PERTINENCE		
Élément no 1 : La nécessité de maintenir le programme		
Le BP est-il toujours nécessaire?	▶ Établissement et consignation de la nécessité de maintenir le programme.	Examen des documents : - Documents officiels du gouvernement
	▶ Données sur les problèmes, nouveaux et actuels, associés aux produits biologiques en ce qui a trait à la santé et à la sécurité humaines.	Examen des documents : - Plan de renouveau de la DGPSA, Carnet de route pour la réglementation des produits de santé et des aliments; - Documents de planification stratégique de la DPBTG (il est à noter que ceux-ci semblent relativement limités à l'heure actuelle); - Analyse de la conjoncture de Santé Canada. Examen de la littérature Étude de cas (essais cliniques, après-commercialisation, thérapies génétiques, contamination)
	▶ Évaluation de la continuité du besoin par des experts et des intervenants.	Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe)
	▶ Capacité du BP à répondre aux besoins des Canadiens.	Examen des documents Examen de la littérature Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Enquêtes menées auprès de l'industrie, des patients, des consommateurs et des médecins
PARTIE 1 : PERTINENCE		
Élément no 2 : Harmonisation avec les priorités du gouvernement		
Le BP est-il harmonisé avec les priorités du gouvernement du Canada?	▶ Mesure dans laquelle les objectifs du BP sont liés aux priorités du gouvernement fédéral.	Examen des documents : - Récents discours du Trône et des Budgets; - Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT), Initiative d'innocuité des produits thérapeutiques (IIPT), Régime canadien d'accès aux médicaments (RCAM), Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation (PASPAC), Initiative de recouvrement des coûts (IRC).
	▶ Mesure dans laquelle les objectifs du BP sont liés aux résultats stratégiques et aux priorités de Santé Canada et de la DGPSA.	Examen des documents : - Récents rapports sur les plans et les priorités de Santé Canada; - Plan de renouveau de la DGPSA, Carnet de route pour la réglementation des produits de santé et des aliments et autres documents connexes; - Documents de planification stratégique de la DGPSA, la DPBTG, la DPSC et de l'Inspectorat.
PARTIE 1 : PERTINENCE		
Élément no 3 : Harmonisation avec les rôles et les responsabilités du gouvernement fédéral		
Le programme est-il conforme aux rôles et aux responsabilités du gouvernement fédéral?	▶ Mesure dans laquelle les objectifs du BP sont conformes au cadre législatif du gouvernement fédéral.	Examen des documents : - Lois et règlements fédéraux (<i>Loi sur le ministère de la Santé, Loi sur les aliments et drogues</i> , etc., et les règlements pertinents).

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION		
Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les objectifs du BP sont conformes au cadre législatif de Santé Canada. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - Lois et règlements fédéraux (<i>Loi sur le ministère de la Santé, Loi sur les aliments et drogues</i>, etc., et les règlements pertinents); - Récents rapports sur les plans et les priorités de Santé Canada.
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Élément no 4 : Atteinte des résultats escomptés		
La structure de gouvernance du BP est-elle susceptible de favoriser l'atteinte des résultats escomptés?		
Y a-t-il une structure de gouvernance établie permettant de coordonner la réalisation du BP?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les rôles, les responsabilités, les obligations de rendre compte et les pouvoirs décisionnels des partenaires internes et interministériels sont consignés et compris. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - Description des structures, des activités et des mandats organisationnels des partenaires du programme obtenue auprès des sources suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Site Web de Santé Canada; o Documents du cadre de réglementation des produits de santé et rôles et responsabilités (2005; 2008); o Autres documents internes accessibles. Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe, c.-à-d. d'autres ministères fédéraux).
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Portée de la collaboration parmi les partenaires internes et interministériels, comme en témoignent les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - l'existence de comités, de groupes de travail et d'équipes; - la fréquence des réunions des comités, des groupes de travail et des équipes. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - Plans opérationnels, stratégiques et d'activités, et rapports sur le rendement de la DPBTG, la DPSC, l'Inspectorat et la DGPSA; - Mandats des comités et des groupes de travail (si ces documents sont disponibles); - Ordres du jour et procès-verbaux des réunions (si ces documents sont disponibles). Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe, c.-à-d. d'autres ministères fédéraux).
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nature de l'implication des intervenants de l'industrie dans la gouvernance du BP. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - Procès-verbaux des réunions et rapports sur les consultations auprès des intervenants de l'industrie. Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe).
Un cadre de mesure du rendement a-t-il été conçu et mis en place?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Existence d'un ou de plusieurs cadres de mesure du rendement. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - CGRR du PASPAC et de l'IIPT, et PMRE de l'IRC; - Cadre d'évaluation sommative des activités du BP.
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle des données sur le rendement sont recueillies. 	Examen des documents : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport sur le rendement de la DGPSA, la DPBTG, la DPSC et de l'Inspectorat (ex. : rapports trimestriels, rapports annuels et rapports de transformation opérationnelle); - Rapports du PASPAC; - RMR de Santé Canada; - Évaluations effectuées, ex. : évaluations formatives de la SAPT et du RCAM. Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
Le cadre de mesure du rendement est-il utilisé pour appuyer les processus décisionnels?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle des données sur le rendement sont utilisées pour appuyer les processus décisionnels. 	Examen des documents, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - Plans opérationnels, stratégiques et d'activités de la DGPSA, la DPBTG, la DPSC et de l'Inspectorat. - RPAD pour les évaluations pertinentes (ex. : SAPT) - Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles	
PARTIE 2 : RENDEMENT			
Élément no 4 : Atteinte des résultats escomptés			
Dans quelle mesure le BP a-t-il été mis en œuvre comme prévu?			
Le BP a-t-il donné suite aux défis, aux problèmes émergents et à l'évolution des priorités de façon efficace?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les responsables ont donné suite aux défis, aux problèmes émergents et à l'évolution des priorités de façon efficace, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - classification des produits thérapeutiques; - produits mixtes; - capacité à suivre les avancées scientifiques et technologiques (ex. : nanotechnologie); - pharmacovigilance; - produits biologiques ultérieurs; - médecine personnalisée; - etc. 	Examen des documents (tous les documents) Examen de la littérature Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe) Étude de cas (essais cliniques, après-commercialisation, thérapies génétiques, contamination)	
Les activités ont-elles été mises en œuvre comme prévu? Les activités ont-elles produit les résultats escomptés?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les activités du BP ont été mises en œuvre comme prévu, y compris les activités prévues pour le RCAM, la SAPT, l'IIPT, l'IRC et le PASPAC. ▶ Énumération des résultats (politiques, lignes directrices, règlements, recherche, PE, etc.) produits, y compris les résultats déterminés pour le RCAM, la SAPT, l'IIPT, l'IRC et le PASPAC. 	Examen des documents – Prévus : <ul style="list-style-type: none"> - Documents officiels du gouvernement; - Plans opérationnels et stratégiques de la DGPSA, la DPBTG, la DPSC et de l'Inspectorat; - CGRR/PMRE du PASPAC et de l'IIPT, PMRE de l'IRC, rapport d'évaluation de la SAPT, documents de planification du RCAM et autres documents de planification, au besoin; - Données sur les dépenses prévues. 	Examen des documents – Réels : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport sur le rendement de la DGPSA, la DPBTG, la DPSC et de l'Inspectorat (ex. : rapports trimestriels, rapports annuels, rapports de transformation opérationnelle); - Rapports du PASPAC; - RMR de Santé Canada; - Rapport d'évaluation de la SAPT; - Données sur les dépenses réelles; - Politiques, lignes directrices, règlements, recherche, PE, etc.
Les exigences et engagements à l'égard des organismes centraux (ex. : Bureau du vérificateur général, Directive du Cabinet sur la rationalisation de la réglementation, Politique sur la consultation du public, Politique en matière d'analyse comparative entre les sexes) ont-ils été respectés?	▶ Mesure dans laquelle les exigences et les engagements à l'égard des organismes centraux ont été respectés.	Examen des documents (tous les documents) Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe)	

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Élément no 4 : Atteinte des résultats escomptés		
Dans quelle mesure les résultats escomptés ont-ils été atteints		
Résultats immédiats		
<p>Dans quelle mesure les intervenants externes sont-ils davantage sensibilisés à l'égard des risques et des avantages des produits biologiques, et dans quelle mesure comprennent-ils davantage ces risques et avantages?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nombre et nature des communications de Santé Canada avec les intervenants externes, par type et groupe cible, incluant : <ul style="list-style-type: none"> - Sommaire des motifs de décision; - Monographies de produit; - Avis, avertissements et retraits du marché (au public et aux professionnels de la santé); - Bulletin canadien des effets indésirables; - Listes de retrait de marché; - Base de données canadienne des effets indésirables; - Produits destinés aux populations particulières ou à risque; - Service de souscription à MedEffet; - Autres renseignements et communications. ▶ Existence d'une liste des intervenants et utilisation de la technologie pour fournir des renseignements aux intervenants. ▶ Utilisation des partenariats pour élaborer et fournir de l'information aux intervenants. ▶ Étendue et nature des consultations de Santé Canada avec les intervenants externes concernant les risques et les avantages des produits biologiques. ▶ Pourcentage de problèmes d'après-commercialisation à la suite de la publication d'un document d'information. ▶ Mesure dans laquelle les intervenants sont sensibilisés à l'égard de l'information diffusée par Santé Canada et dans laquelle ils l'utilisent, par type de produit. ▶ Évaluation de la qualité des renseignements et des communications de Santé Canada par l'industrie en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - rapidité; - accessibilité; - compréhensibilité; - utilité. ▶ Mesure dans laquelle les intervenants externes se fient à l'information diffusée par Santé Canada en matière de risques et de sécurité par rapport à d'autres sources. ▶ Perception de l'industrie à l'égard de son niveau de sensibilisation et de compréhension quant au cadre de réglementation de Santé Canada pour les produits biologiques. 	<p>Examen des documents et des données administratives, incluant l'information accessible au public, disponibles sur le site Web de Santé Canada.</p> <p>Examen des documents</p> <p>Examen des documents</p> <p>Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe)</p> <p>Examen des documents et des données administratives</p> <p>Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé Enquête auprès des patients et des consommateurs Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Groupe de discussion avec les établissements de CTO</p> <p>Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé Enquête auprès des patients et des consommateurs Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Groupe de discussion avec les établissements de CTO</p> <p>Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé Enquête auprès des patients et des consommateurs Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)</p> <p>Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé Enquête auprès des patients et des consommateurs Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)</p>

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
<p>Dans quelle mesure l'industrie est-elle davantage sensibilisée à l'égard du cadre de réglementation de Santé Canada pour les produits biologiques et dans quelle mesure comprend-elle davantage ce cadre?</p>	<p>▶ Nombre et nature des communications, rencontres et consultations de Santé Canada avec les intervenants de l'industrie concernant le cadre de réglementation pour les produits biologiques, incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réunions préalables aux présentations; - Lignes directrices; - Programme de réunions bilatérales; - Consultations sur les changements de réglementation et de politique suggérés et les lignes directrices à l'intention de l'industrie; - Autres communications et consultations. 	<p>Analyse des documents et des données administratives</p>
	<p>▶ Utilisation de la technologie pour fournir des renseignements à l'industrie.</p>	<p>Examen des documents</p>
	<p>▶ Utilisation des partenariats et des collaborations pour élaborer et fournir de l'information à l'industrie.</p>	<p>Examen des documents</p>
	<p>▶ Mesure dans laquelle les intervenants sont sensibilisés à l'égard de l'information diffusée par Santé Canada et dans laquelle ils l'utilisent, par type de produit.</p>	<p>Enquête auprès de l'industrie Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)</p>
	<p>▶ Évaluation de la qualité des renseignements et des communications de Santé Canada par l'industrie en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rapidité; - accessibilité; - compréhensibilité; - utilité. 	<p>Enquête auprès de l'industrie Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)</p>
	<p>▶ Mesure dans laquelle l'industrie se fie à l'information diffusée par Santé Canada en matière de réglementation par rapport à d'autres sources.</p>	<p>Enquête auprès de l'industrie Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)</p>
	<p>▶ Perception de l'industrie à l'égard de son niveau de sensibilisation et de compréhension quant au cadre de réglementation de Santé Canada pour les produits biologiques.</p>	<p>Enquête auprès de l'industrie Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Groupe de discussion avec les établissements de CTO</p>
<p>Dans quelle mesure l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques ont-elles été accrues?</p>	<p>▶ Description de l'approche actuelle pour l'homologation des produits biologiques, incluant la mesure dans laquelle le processus est axé sur les risques.</p>	<p>Examen des documents Étude de cas (essais cliniques)</p>
	<p>▶ Description du projet d'homologation progressive, en mettant l'accent sur la façon dont l'homologation progressive devrait accroître l'innocuité et l'efficacité.</p>	<p>Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)</p>
	<p>▶ Étendue et nature des activités, des approches, des outils et des initiatives de précommercialisation visant à accroître l'innocuité et l'efficacité, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objectifs et normes de rendement; - Rencontres avant le dépôt de la présentation; - Changements aux exigences des essais cliniques; - L'utilisation d'examen faits à l'étranger et de données d'après- 	<p>Analyse des documents et des données administratives Étude de cas (essais cliniques)</p>

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
	commercialisation.	
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étendue et nature des activités, des approches, des outils et des initiatives d'après-commercialisation visant à accroître l'innocuité et l'efficacité, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - Objectifs et normes de rendement; - Plans de pharmacovigilance et plans de gestion et d'atténuation des risques; - Évaluation et surveillance des signaux; - Rapports et analyses concernant les effets indésirables. 	Analyse des documents et des données administratives Étude de cas (essais cliniques)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Précommercialisation) Pourcentage d'examen de précommercialisation pour les produits biologiques effectués conformément aux normes de service. 	Analyse des documents et des données administratives <ul style="list-style-type: none"> - Rapport d'évaluation de la SAPT; - Rapports annuels sur le rendement des présentations de drogues de la DPBTG.
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Précommercialisation) Tendances dans les premières décisions concernant les applications des produits biologiques, par résultat. (Avis de conformité, avis d'insuffisance, avis de non-conformité, etc.) 	Analyse des documents et des données administratives <ul style="list-style-type: none"> - Rapports annuels sur le rendement des présentations de drogues de la DPBTG
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Après-commercialisation) Pourcentage d'activités de contrôle et de surveillance entreprises conformément aux normes et cibles de service. 	Analyse des documents et des données administratives Études de cas (après-commercialisation)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Après-commercialisation) Tendances dans le nombre d'activités de contrôle et de surveillance après la commercialisation. 	Analyse des documents et des données administratives Études de cas (après-commercialisation)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Après-commercialisation) Tendances dans le nombre et le type d'actions de suivi à la suite de chaque type d'activité de contrôle et de surveillance. 	Analyse des documents et des données administratives Études de cas (après-commercialisation)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étendue dans laquelle les délais sont liés à l'innocuité (ex. : lien entre les délais d'approbation et les problèmes d'après-commercialisation en matière d'innocuité, tels que des déclarations d'effets indésirables et le retrait d'une autorisation de mise en marché). 	Examen des données administratives Examen de la littérature
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Satisfaction des intervenants quant à la rapidité du processus d'approbation et la rapidité d'accès aux produits biologiques approuvés. 	Enquête auprès de l'industrie, des fournisseurs de soins de santé, des patients et des consommateurs. Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Perception des intervenants quant à l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques, y compris leur perception quant au caractère adéquat des processus de précommercialisation et d'après-commercialisation mis en place pour assurer l'innocuité et l'efficacité. 	Examen de la littérature Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Enquête auprès de l'industrie, des fournisseurs de soins de santé, des patients et des consommateurs. Groupe de discussion avec les établissements de CTO

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION		
Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
Dans quelle mesure l'industrie respecte-t-elle davantage les exigences réglementaires de Santé Canada concernant les produits biologiques?	▶ Description des nouveaux outils, approches et initiatives de conformité et d'application de la loi.	Examen des documents
	▶ Capacité des outils de technologie de l'information à favoriser le suivi de la conformité.	Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
	▶ Pertinence de la formation liée aux produits biologiques dispensée au personnel de l'Inspectorat et de la DGRP.	Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
	▶ (Conformité d'après-commercialisation) Nombre et pourcentage de parties réglementées inspectées ou contrôlées (fabricants, essais cliniques).	Analyse des documents et données administratives - Rapports de l'Inspectorat
	▶ (Conformité d'après-commercialisation) Tendances dans le nombre d'inspections, de vérifications de conformité et d'autres activités de conformité et d'application de la loi liées à : - Bonnes pratiques de fabrication; - Agrément des établissements; - Bonnes pratiques d'essais cliniques et pratiques cliniques; - Bonnes pratiques de pharmacovigilance; - Déclarations d'effets indésirables; - Intégrité des frontières; - Drogues et substances contrôlées; - Conformité aux exigences de déclaration d'après-commercialisation; - Etc.	Analyse des documents et des données administratives - Rapports de l'Inspectorat
	▶ (Conformité d'après-commercialisation) Tendances dans le nombre et le type de cas de non-conformité décelés à la suite de chaque type d'inspection et de vérification de conformité.	Analyse des documents et des données administratives - Rapports de l'Inspectorat
	▶ (Conformité d'après-commercialisation) Tendances dans le nombre et les résultats des actions de conformité et d'application de la loi, incluant : - Éducation et information; - Actions volontaires de l'industrie; - Rappels de produits entrepris et prescrits par Santé Canada; - Retraits de produits du marché et saisies de produits; - Imposition de sanctions pécuniaires; - Alertes à l'importation et interventions aux frontières; - Etc.	Analyse des documents et des données administratives - Rapports de l'Inspectorat
	▶ Pourcentage de mesures réglementaires ou de mesures d'application de la loi prises selon les normes et les cibles de service.	Analyse des documents et des données administratives - Rapports de l'Inspectorat

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Élément no 4 : Atteinte des résultats escomptés		
<i>Résultats à moyen terme</i>		
Dans quelle mesure les intervenants externes adoptent-ils des comportements sécuritaires associés aux produits biologiques?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les intervenants externes utilisent la communication des risques de Santé Canada dans les processus décisionnels. ▶ Nombre d'intervenants qui rapportent des changements dans les comportements grâce à la communication des risques de Santé Canada, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - médecins et fournisseurs de soins de santé qui rapportent des changements dans leur comportement d'ordonnance. ▶ Tendances sur l'utilisation inadéquate ou non sécuritaire des produits biologiques, incluant le nombre et les caractéristiques (type, sévérité, âge, sexe, etc.) des incidents signalés. 	<p>Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe, particulièrement auprès des professionnels de la santé, des établissements de santé et des groupes de patients et de consommateurs. Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé, des patients et des consommateurs.</p> <p>Enquête auprès des fournisseurs de soins de santé Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe) Examen de la littérature</p> <p>Examen de la littérature Examen des documents (si ces documents sont disponibles). Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe, particulièrement auprès des professionnels de la santé, des établissements de santé et des groupes de patients et de consommateurs. Enquête auprès des médecins, des patients et des consommateurs.</p>
Dans quelle mesure y a-t-il une utilisation accrue des données scientifiques et des analyses des risques et des avantages de Santé Canada dans les processus décisionnels?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Description de l'approche de Santé Canada en matière de prise de décisions, y compris la mesure dans laquelle cette approche est axée sur les risques. Mesure et nature des activités d'après-commercialisation de Santé Canada pour accroître l'utilisation de preuves scientifiques et d'analyses axées sur les risques pour éclairer la prise de décisions, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - Plans de pharmacovigilance; - Plans de gestion et d'atténuation des risques; - Rapport périodique sur l'innocuité des médicaments; - Programme Canada Vigilance; - Activités de laboratoire; - Déclaration obligatoire des effets indésirables par les institutions; - Activités de recherche du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments. ▶ Nombre de signaux sur l'innocuité produits à la suite d'activités de détection des signaux d'après-commercialisation, incluant : <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la conjoncture; - Évaluation des données étrangères d'après-commercialisation; - Examens du RPPV; - Évaluation des déclarations d'effets indésirables; - Activités de recherche du RIEM. 	<p>Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)</p> <p>Analyse des documents et des données administratives Étude de cas (après-commercialisation)</p> <p>Analyse des documents et des données administratives Étude de cas (après-commercialisation) Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)</p>

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION		
Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle l'information amassée au cours des activités de détection des signaux d'après-commercialisation est utilisée pour éclairer la prise de décisions : <ul style="list-style-type: none"> - nombre et nature des mesures utilisées pour gérer les risques cernés au cours des activités de détection des signaux. 	Analyse des documents et des données administratives Étude de cas (après-commercialisation)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les recommandations des groupes consultatifs scientifiques et d'experts sont utilisées pour éclairer et élaborer les réponses en matière de politiques ou de réglementation. 	Examen des documents <ul style="list-style-type: none"> - Recommandations des groupes consultatifs scientifiques et d'experts quant aux politiques, lignes directrices et règlements élaborés.
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle la recherche scientifique est utilisée dans l'élaboration du cadre de réglementation (règlements, lignes directrices, procédures opérationnelles normalisées). 	Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Perception des intervenants à l'égard de la mesure dans laquelle l'utilisation des données scientifiques et des analyses des risques et des avantages dans les processus décisionnels a augmenté. 	Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe) Enquêtes auprès de l'industrie, des fournisseurs de soins de santé, des patients et des consommateurs.
Dans quelle mesure le système réglementaire intervient-il en temps opportun en réponse aux risques relevés?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Réponse d'ensemble quant à la réglementation et à la politique) Description du processus de réglementation. 	Examen des documents
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Réponse d'ensemble quant à la réglementation et à la politique) Temps écoulé entre la détermination initiale des risques associés aux produits biologiques et la réponse quant à la réglementation et la politique de Santé Canada. 	Examen des documents (si l'information est disponible) Étude de cas (après-commercialisation)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (Mesures pour gérer les risques cernés au cours des activités d'après-commercialisation) Pourcentage de mesures d'après-commercialisation entreprises conformément aux normes de service. 	Analyse des documents et des données administratives <ul style="list-style-type: none"> - Rapports de l'Inspectorat et de la DPSC.
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Perception des intervenants internes et externes quant à la vitesse avec laquelle Santé Canada prend des mesures pour gérer les risques relevés associés aux produits biologiques 	Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe) Enquêtes auprès de l'industrie, des fournisseurs de soins de santé, des patients et des consommateurs.
Dans quelle mesure le cadre de réglementation du Canada pour les produits biologiques est-il harmonisé avec les approches internationales?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle les principales fonctions du cadre de réglementation du Canada pour les produits biologiques sont harmonisées avec celles des cadres des autres administrations. 	Examen de la littérature et analyse des principaux problèmes : <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison entre les principales fonctions du cadre de réglementation du Canada et celles des cadres d'autres administrations sélectionnées (Union européenne, États-Unis, Australie, Royaume-Uni). Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe). Étude de cas (après-commercialisation, essais cliniques, thérapies génétiques, contamination).
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Description du processus décisionnel du programme quant à l'harmonisation (particulièrement les facteurs pris en compte pour déterminer s'il faut procéder à une harmonisation). 	Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mesure dans laquelle Santé Canada coopère avec les organismes internationaux, les initiatives, les conseils, etc. 	Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nombre de normes, politiques et lignes directrices internationales adoptées par Santé Canada. 	Examen des documents

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION

Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étendue de la contribution de Santé Canada à l'élaboration de normes, de politiques et de lignes directrices internationales. ▶ Mesure dans laquelle Santé Canada est reconnu comme un organisme de réglementation des produits biologiques et un expert scientifique responsable (à l'échelle nationale et internationale), comme en font foi : <ul style="list-style-type: none"> - Les demandes de partage d'information par les provinces et les territoires, et les autres pays et organisations internationales; - Le degré d'acceptation par les laboratoires d'expertise canadiens; - La mesure dans laquelle les experts de Santé Canada collaborent avec les organismes internationaux et multilatéraux spécialisés. 	Examen des documents Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne) Examen des documents Examen de la littérature Entrevues auprès d'informateurs clés
Dans quelle mesure l'exposition aux risques cernés en lien avec l'utilisation de produits biologiques est-elle réduite?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tendances dans les mesures d'application de la loi d'après-commercialisation entraînées par les risques relevés pour les produits biologiques autorisés et non autorisés. ▶ Tendances dans le nombre de déclarations d'effets indésirables graves par rapport au nombre total de déclarations d'effets indésirables. ▶ Nombre de produits biologiques approuvés retirés du marché en raison de préoccupations liées à l'innocuité. ▶ Nombre de produits biologiques non homologués et contrefaits retirés du marché. ▶ Évaluation d'experts sur les changements dans l'exposition aux risques pour la santé associés aux produits biologiques. 	Analyse des documents et des données administratives - Données de l'Inspectorat Analyse des documents et des données administratives - Données de la DPSC Analyse des documents et des données administratives - Données de l'Inspectorat Analyse des documents et des données administratives - Note de l'Inspectorat Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne et à l'externe) Examen de la littérature
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Élément no 4 : Atteinte des résultats escomptés		
<i>Résultats à long terme</i>		
Dans quelle mesure le nombre d'événements indésirables associés à l'utilisation de produits biologiques a-t-il diminué?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tendances dans le nombre et la gravité des déclarations d'effets indésirables au fil du temps. ▶ Taux de morbidité et de mortalité associés aux produits biologiques. 	Analyse des documents et des données administratives Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne) Examen des documents et des données administratives (selon la disponibilité)
Dans quelle mesure la confiance du public à l'égard des produits biologiques et du système de réglementation connexe a-t-elle augmenté?	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Niveau de confiance du public quant au caractère sécuritaire des produits biologiques et au système de réglementation connexe. ▶ Nombre de demandes pour la mise en place d'un système de sécurité similaire à l'échelle internationale. 	Examen des documents : - Recherche en opinion publique de Santé Canada (selon la disponibilité); - Rapports ministériels sur le rendement de Santé Canada. Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'externe). Examen des documents

ÉVALUATION SOMMATIVE DU PROGRAMME DES PRODUITS BIOLOGIQUES (BP) – MATRICE D'ÉVALUATION		
Éléments et questions d'évaluation	Indicateurs	Sources de données possibles
Dans quelle mesure le système de réglementation des produits biologiques du Canada est-il durable, rentable, opportun et fondé sur la science?	▶ Données cumulatives relatives à tous les indicateurs de résultats.	Toutes les sources de données
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Question 4 : Atteinte des résultats escomptés		
Le BP a-t-il eu des conséquences non voulues (positives ou négatives)?	▶ Conséquences inattendues relevées par les intervenants internes et externes.	Entrevues et consultations auprès des informateurs clés (à l'interne et à l'externe) Enquête auprès de l'industrie Enquête auprès des intervenants
PARTIE 2 : RENDEMENT		
Question no 5 : Efficience et économie		
Les ressources du BP ont-elles été utilisées tel que prévu? Qu'est-ce qui explique les dépassements ou les dépenses plus faibles que prévu?	▶ Comparaison entre les dépenses prévues et les dépenses réelles pour les différents volets des activités relatives aux produits biologiques, et les explications concernant les écarts.	Analyse des données administratives, par exemple : - dépenses prévues par rapport aux dépenses réelles, données du SAP, rapports sur les produits dérivés, rapports sur les écarts financiers (si ces documents sont disponibles). Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne)
Y a-t-il d'autres approches pour obtenir des résultats du BP à un coût moindre?	▶ Mesure dans laquelle les ressources existantes pourraient être utilisées pour obtenir les résultats voulus à un coût moindre. ▶ Disponibilité et accessibilité d'autres ressources plus rentables permettant d'obtenir les résultats voulus.	Entrevues auprès d'informateurs clés (à l'interne) Examen des documents
Y a-t-il d'autres façons d'obtenir des résultats semblables à un coût moindre?	▶ Méthodes utilisées au sein d'autres administrations et les coûts connexes. ▶ Évaluations d'autres possibilités effectuées par les intervenants internes et externes.	Examen de la littérature Étude de cas (tous) Entrevues et consultations auprès des informateurs clés (à l'interne et à l'externe).

Annexe B – Bibliographie

- Antima Group, et TNS Canada. *Underutilization of the Adverse Reaction Reporting System : Final report*, 2007, (consulté le 11 octobre 2012). Sur Internet : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/385-06/sommaire.pdf>. (résumé en français)
Rapport complet : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/385-06/report.pdf> (en anglais seulement)
- Ariyanchira, S. « BioMarket Trends: Orphan Drug Arena Driven by Biologics » *Genetic Engineering and Biotechnology News*, vol. 28, n° 1, 2008. Consulté le 2 janvier 2014. Sur Internet : <http://www.genengnews.com/gen-articles/biomarket-trends-orphan-drug-arena-driven-by-biologics/2318/>. (en anglais seulement)
- ASPC. *Évaluation sommative du programme de contributions pour la sûreté du sang*, 2009. Sur Internet : http://www.phac-aspc.gc.ca/about_apropos/reports/2008-09/blood-sang/index-fra.php.
- ASPC et Santé Canada. *Leçons à retenir : Réponse de l'Agence de la santé publique du Canada et de Santé Canada à la pandémie de grippe H1N1 de 2009*, 2010. Consulté le 3 octobre 2012 sur Internet :
Hyperlien ne fonctionne plus. Hyperliens proposés :
A : http://www.phac-aspc.gc.ca/about_apropos/evaluation/reports-rapports/2010-2011/h1n1/index-eng.php
F : http://www.phac-aspc.gc.ca/about_apropos/evaluation/reports-rapports/2010-2011/h1n1/index-fra.php.
- Branswell, H. *Sanofi recalls tuberculosis vaccine over contamination concerns*, 2012. Consulté le 17 octobre 2013 sur Internet : http://www.thestar.com/news/canada/2012/06/15/sanofi_recalls_tuberculosis_vaccine_over_contamination_concerns.html. (en anglais seulement)
- BVG. Chapitre 4 – *La réglementation des médicaments - Santé Canada*. In *Rapport de la vérificatrice générale du Canada à la Chambre des communes*, 2011. Sur Internet : http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl_oag_201111_04_f_35936.html.
- BVG. Chapitre 8 – *L'affectation des fonds aux programmes de réglementation*, Santé Canada, 2008, dans *Rapport de la vérificatrice générale du Canada à la Chambre des communes*. Sur Internet : http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl_oag_200611_08_f_14976.html.
- BVR. *Vérification de l'utilisation de l'approche fondée sur des normes dans la réglementation : Rapport de vérification final*, 2009. Sur Internet : http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/sc-hc/H14-97-2009-fra.pdf.
- Cassels, A. Most of our prescription drugs are manufactured overseas — but are they safe?, *Canadian Medical Association Journal*, vol. 184, no 14, 2012, p. 1648.
- Centre de recherche Décima. *Sondage sur l'opinion du public quant aux enjeux principaux liés à la surveillance des produits de santé commercialisés au Canada*, 2004. Sur Internet :
Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/index-fra.php>.
- Centre de recherche Décima. *Sondage d'opinion publique sur les principaux enjeux relatifs à la surveillance des produits de santé commercialisés au Canada*, 2006, rapport final.
<http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2008/417-05-f/rapport.pdf>.

- Clarke, T. Prochymal approval makes Canada first country to OK stem cell therapy. *The Globe and Mail*, 2012. Sur Internet : <http://www.theglobeandmail.com/technology/science/prochymal-approval-makes-canada-first-country-to-ok-stem-cell-therapy/article4186797/>. (en anglais seulement)
- Cohen, M., Morrow, T. et P. Penna. (2006). Managing the Expanded Use of Biologics Across Therapeutic Areas: An Example From B-Cell Targeted Therapies. *American Journal of Managed Care*, 12, S24–S37.
- Courage, N. et A. Parsons. The Comparability Conundrum: Biosimilars in the United States, Europe and Canada, *Food and Drug Law Journal*, vol. 66, 2011, p. 203-224. (en anglais seulement)
- Cutcliffe, N. *Les vaccins au Canada, un héritage à faire fructifier : Valeur, possibilités et défis = Building on the Legacy of Vaccines in Canada: Value, Opportunities, and Challenges Series (Executive Summary)*, BIOTECCanada, 2010, Sur Internet : www.biotech.ca/uploads/vic/vic%20executive%20summary%20june%202010.pdf (en anglais seulement)
Ce document regroupe tous les sommaires exécutifs en anglais des différents numéros de la collection. Les SE en français n'ont pas été regroupés dans un document unique. Il faut consulter chacun des numéros de la collection afin d'obtenir les SE en français.
<http://www.biotech.ca/fr/what-biotech-is/vaccines/vaccinewhitepapers/VICWhitePapers.aspx>.
- CSPASST. *L'infrastructure des essais cliniques au Canada : Ordonnance pour améliorer l'accès aux nouveaux médicaments*, 2012. Consulté le 26 novembre 2012 sur Internet : <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/411/soci/rep/rep14nov12-f.pdf>.
- DGPSA. *Cadre de participation du public de la DGPSA*, 2005b. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/cons-pub/piframework-cadrepp-fra.php>.
- DGPSA. *Cost recovery: Project summary*, 2011a.
- DGPSA. *DSTS Premeeting submission types 2002-2012*, 2012a.
- DGPSA. *Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie - Évaluation de noms de produits de santé commercialisés : Noms des produits de santé à présentation et à consonance semblables (PSPCS)*, 2005a. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/lasa-pspcs_post_market-comm_guidance-directive_2-fra.pdf.
- DGPSA. *Examen des produits réglementés par la DGPSA : Politique sur la participation du public*, 2007b. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/public-rev-exam/index-fra.php>.
- DGPSA. *Guidance for industry: Management of blood establishment submissions. Retrieved August 16, 2012, 2006.* Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/bld_est_sub_gd-ld_sang_establis_pres_2006-eng.pdf. (Hyperlien ne fonctionne plus)
- DGPSA. *HPFB international activities: Inventory of significant international activities in HPFB* (ébauche mise à jour en avril 2012), 2012b.
- DGPSA. *Ligne directrice : Avis de conformité avec conditions (AC-C)*, 2011b. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/compli-conform/noccg_accd-fra.php.
- DGPSA. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens - Programme d'accès spécial – médicaments*, 2008. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php.
- DGPSA. *Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*, 2009.

- DGPSA. *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, 2010. Consulté le 28 septembre 2012. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-fra.pdf.
- DGPSA. *Plan de renouveau II*, 2007a. Sur Internet : http://publications.gc.ca/collections/collection_2008/hc-sc/H164-43-2007F.pdf.
- DGPSA. *Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues*, 2013.
À noter que la version mentionnée est erronée. La version 2013 remplace celle de 2005.
F : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.php.
- DGPSA. *Table ronde sur la rémunération des donneurs de plasma au Canada - rapport sommaire*, 2013. Consulté le 2 janvier 2014 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/plasma-fra.php>.
- DGRO. *Leçons tirées du Comité exécutif du programme (CEP)*, 2013.
- DPBTG. *Annual report for the Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network*, 2010a, (1^{er} janvier 2010 – 31 décembre 2010).
- DPBTG. *Avis aux intervenants : Modernisation du cadre de réglementation des vaccins à usage humain*, 2006. Consulté le 16 août 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/vaccine_regulation_reglement_vaccins-eng.pdf.
(Hyperlien ne fonctionne plus)
- DPBTG. *Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques : Centres et bureaux*, 2011c. Consulté le 22 octobre 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/centre-bureau-fra.php>.
- DPBTG. *Drug submission performance annual report*, 2010b, (2010).
- DPBTG. *Feuillet d'information : Règlement canadien sur le sang - Santé Canada*, 2012b. Consulté le 17 août 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/cbr-rcs-reg-fra.php>.
- DPBTG. *Programme d'accès spécial aux spermés*, 2011d. Consulté le 9 septembre 2013 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/semen-sperme-acces/index-fra.php>.
- DPBTG. *Rapport annuel du rendement des présentations de drogue – Partie II - 2005*.
- DPBTG. Réunion bilatérale des associations - BIOTECanada - Procès-verbal – 2011-03-25, 2011a.
- DPBTG. Réunion bilatérale des associations - BIOTECanada - Procès-verbal-2011-11-16, 2011b. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/meet-reunion/biotecanada-mm-crr-2011-11-16-fra.php>.
- DPBTG. Réunion bilatérale des associations - BIOTECanada - Procès-verbal - 2012-04-18, 2012a. Consulté le 17 août 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/meet-reunion/biotecanada-mm-crr-2012-04-18-fra.php>.
- DPSC. *Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance*, 2012a. Consulté le 27 août 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-fra.php>.
- DPSC. *Direction des produits de santé commercialisés : Rétrospective - Les cinq premières années, 2002-2007, 2008*. Sur Internet : http://publications.gc.ca/collections/collection_2012/sc-hc/H164-58-2007-fra.pdf.

- DPSC. *La déclaration des effets indésirables et les renseignements concernant l'innocuité des produits de santé - Guide à l'intention des professionnels de la santé*, 2011a. Consulté le 18 septembre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_fs-if/2011-ar-ei-guide-prof/index-fra.php.
- DPSC. *MHPD performance standards*, 2012b.
- DPSC. *Standard Operating Procedure: MHPD Signal Detection (MBBNHPB)*, 2013.
- DPSC. *Standard Operating Procedure [Procédure opératoire normalisée]: Periodic Safety Update Report (PSUR) Screening-Level I review*, 2012c.
- DPSC. *Standard Operating Procedure [Procédure opératoire normalisée]: Prioritization and management of potential signal files in MHPD*, 2012d.
- DPSC. *Standard Operating Procedure [Procédure opératoire normalisée]: Signal Assessment*, 2012e.
- DPSC. *Strengthening HPFB's Health Product Vigilance System into the Future – DRAFT*, 2011b.
- DPSC. *Summary of Regulation on Medicines for Paediatric Use*, 2009. Consulté le 26 février 2013 sur Internet : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con2025602.pdf>. (en anglais seulement)
- DPSC. *Towards Comprehensive Risk Management Planning: Health Canada's Proposed Approach*, 2009. Consulté le 3 juillet 2013 sur Internet : http://www.mclaughlincentre.ca/events/Parmaco2/Nashwa%20Irfan_UofO%20workshop%20May%2028-29%202009.pdf. (en anglais seulement)
- DPT. *Avis - Modifications aux modèles de monographie de produit : a) nouvel encadré pour les renseignements sur le traitement des surdoses; b) nouvelle adresse du programme Canada Vigilance*, 2010b. Consulté le 4 septembre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pmappe_mpanne-fra.pdf.
- DPT. *Démarche d'homologation des médicaments*, 2007. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/system/map-carte/index-fra.php>.
- DPT. *Foire aux questions - Monographies de produit affichées sur le site Web de Santé Canada*, 2008. Consulté le 4 septembre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/pm_qa_mp_qr-fra.pdf.
- DPT. *Foire aux questions : Phase II du projet de sommaires des motifs de décision (SMD)*, 2012. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/sbd_qa_smd_fq-fra.php.
- DPT. *Présentation du régime actuel (drug regulation in Canada)*, 2010a. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/system/intro-fra.php>.
- DPT. *Product information (labelling)*, 2011.
- DPT. *TPD business transformation progress report (2003-04)*, 2004.
- DPT et DPBTG. *Evaluation of phase I of the Summary Basis of Decision project [Évaluation de la phase I de l'Initiative du sommaire des motifs de décision]*, 2009.

- Duffin, J. *Home: What is the drug shortage? Canadian Drug Shortage - A site for information about the situation in Canada*, 2012. Consulté le 25 octobre 2012 sur Internet : <http://www.canadadrugshortage.com/>. (en anglais seulement)
- Egualé, T., d.l. buckeridge, n.e. winslade, a. Benedetti, j.a. hanley et r. tamblyn. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care, *Archives of Internal Medicine*, vol. 172, n° 10, (2012), p. 781-8.
- EMA. *EU Clinical Trials Register - About Page | More information on EU-CTR search and website*, 2012. Consulté le 26 février 2013 sur Internet : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html#whatsnew>. (en anglais seulement)
- EMA. *European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Risk-management plans*, 2013a. Consulté le 4 juillet 2013 sur Internet : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113. (en anglais seulement)
- EMA. *European Medicines Agency - Post-authorisation - Human post-authorisation Q&A: Introduction*, 2013b, (consulté le 5 juillet 2013). Sur Internet : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000166.jsp&mid=WC0b01ac0580023399. (en anglais seulement)
- EMA. *European Medicines Agency updates product-information template to label medicines subject to additional monitoring and encourage adverse-reaction reporting*, 2013c. Consulté le 9 juillet 2013 sur Internet : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001740.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. (en anglais seulement)
- EMA. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*, 2013d. Consulté le 4 juillet 2013 sur Internet : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129136.pdf (en anglais seulement)
- EMA. *Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use*, 2009. Consulté le 8 juillet 2013 sur Internet : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf. (en anglais seulement)
- EMA. *Human medicines - European public assessment reports*, 2013e. Consulté le 9 septembre 2013 sur Internet : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&startLetter=O&taxonomyPath=&keyword=opioid&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&mid=WC0b01ac058001d125&searchGenericType=generics&treeNumber=&searchTab=&pageNo=2 (en anglais seulement)
- Environics Research Group. *Adverse Reaction Reporting - Survey with Health Professionals [Sondage des professionnels de la santé - Déclaration des effets indésirables]*, 2007. Consulté le 11 octobre 2012 sur Internet : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgs-c-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/summary.pdf> (Executive summary / En anglais seulement)
Final report : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgs-c-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/report.pdf> (en anglais seulement)
Résumé du rapport (en français) : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgs-c-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/sommaire.pdf>.
- FDA. *Boxed warnings and other FDA communication tools. American Family Physician*, 81(3), 2010. Sur Internet : <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/UCM201430.pdf>. (en anglais seulement)
- FDA. *Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products*, 2013a. Consulté le 9 septembre 2013 sur Internet : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.

- FDA. *Guidance for Industry : Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, 2011. Consulté le 5 juillet 2013 sur Internet : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf> . (en anglais seulement)
- FDA. *Guidance for Industry : Providing Postmarket Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)*, 2013b. Consulté le 4 juillet 2013 sur Internet : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346564.pdf> . (en anglais seulement)
- FDA. *Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations*, 2013c. Consulté le 10 septembre 2013) sur Internet : <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/ucm222557.htm>. (en anglais seulement)
- FDA. *Laws, Acts, and Rules > PLR Requirements for Prescribing Information*, 2013d. Consulté le 8 juillet 2013 sur Internet : <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/LawsActsandRules/ucm084159.htm>. (en anglais seulement)
- FDA. *The Sentinel Initiative: A National Strategy for Monitoring Medical Product Safety*, 2008. Consulté le 5 juillet 2013 sur Internet : <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm089474.htm>. (en anglais seulement)
- Ferguson, B. et K. lybecker. *Economics of intellectual property protection in the pharmaceutical sector: Pills, patients, & profits II: The Role of Patents In the Pharmaceutical Sector: A Primer*, 2012. Sur Internet : <http://www.macdonaldlaurier.ca/files/pdf/Economics-of-Intellectual-Property-Protection-in-the-Pharmaceutical-Sector-January-2012.pdf> (en anglais seulement)
- Flemming, A. Regulatory watch: Pioneering gene therapy on brink of approval, *Nature Review. Drug Discovery*, vol. 119, no 9, (2012) p. 664. doi:10.1038/nrd3835
- Gouvernement du Canada. *Directive du Cabinet sur la gestion de la réglementation*, 2012b. Consulté le 9 septembre 2013) sur Internet : <http://www.tbs-sct.gc.ca/rtrap-parfa/cdrm-dcgr/cdrm-dcgrtb-fra.asp>.
- Gouvernement du Canada. *Loi sur le ministère de la Santé* (L.C. 1996, ch. 8), 2006. Sur Internet : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/H-3.2/>.
- Gouvernement du Canada. *Loi sur les aliments et drogues* (L.R.C. (1985), ch. F-27), 2008b. Sur Internet : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/>.
- Gouvernement du Canada. *Loi sur les frais d'utilisation* (L.C. 2004, ch. 6), 2004. Sur Internet : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/U-3.7/>.
- Gouvernement du Canada. *Plan de travail sur le portail commun de demandes électroniques*, sans date. Consulté le 3 juin 2013 sur Internet : <http://actionplan.gc.ca/fr/page/rcc-ccr/plan-de-travail-portail-commun-de-demandes>.
- Gouvernement du Canada. *Politique de communication du gouvernement du Canada*, 2012c. Consulté le 9 septembre 2013 sur Internet : <http://www.tbs-sct.gc.ca/pol/doc-fra.aspx?id=12316§ion=text>.
- Gouvernement du Canada. *Projet de loi C-17. Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses*. Première lecture (41-2), 2013a. Consulté sur Internet le 5 mars 2014 : <http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?Mode=1&DocId=6375723&File=33&Language=F>
- Gouvernement du Canada. *Projet de loi C-51 : Loi modifiant la Loi sur les aliments et drogues et modifiant d'autres lois en conséquence*, 2008a.

- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1024 - essais cliniques)*, *Gazette du Canada - Partie II*, vol. 135, n° 13, 2001. Sur Internet : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p2/2001/2001-06-20/pdf/g2-13513.pdf>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1319 – drogue nouvelle pour usage exceptionnel)*, *Gazette du Canada - Partie II*, vol. 145, n° 8, 2011b. Sur Internet : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-04-13/html/sor-dors88-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (étiquetage, emballage et marques nominatives des drogues pour usage humain)*, *Gazette du Canada - Partie I*, vol. 147, n° 25, 2013b. Sur Internet : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2013/2013-06-22/html/reg2-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (plasma humain prélevé par plasmaphérèse)*, *Gazette du Canada - Partie I*, vol. 139, n° 36, 2005. Sur Internet : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p1/2005/2005-09-03/pdf/g1-13936.pdf>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons)*, *Gazette du Canada - Partie I*, vol. 143, n° 12, 2009. Sur Internet : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-03-21/html/reg1-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (produits pharmaceutiques radioactifs émetteurs de positrons)*, *Gazette du Canada - Partie II*, vol. 146, n° 14, 2012e. Sur Internet : <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2012/2012-07-04/html/sor-dors129-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*. *Gazette du Canada - Partie II*, vol. 141, n° 13, 2007. Sur Internet : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p2/2007/2007-06-27/pdf/g2-14113.pdf>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur le sang. Résumé de l'étude d'impact de la réglementation*, *Gazette du Canada - Partie I*, vol. 146, n° 10, 2012a. Sur Internet : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2012/2012-03-10/html/reg4-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur les aliments et drogues – Modification – Annexe 1100 – Plasma humain prélevé par plasmaphérèse*, *Gazette du Canada - Partie I*, vol. 136, n° 17, 2002. Sur Internet : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p1/2002/2002-04-27/pdf/g1-13617.pdf>.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur les aliments et drogues (C.R.C., ch. 870)*, 2012d. Sur Internet : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux*. *Gazette du Canada - Partie II*, vol. 145, n° 8, 2011a. Sur Internet : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-04-13/html/sor-dors79-fra.html>.
- Gouvernement du Canada. *Réponse du gouvernement du Canada au rapport du Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie intitulé L'infrastructure des essais cliniques au Canada : ordonnance pour améliorer l'accès aux nouveaux médicaments*, 2013c.
- Gray, A. et H. Manasse. *Pénuries de médicaments : un défi mondial complexe* dans *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 90, 2012. Sur Internet : <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/3/11-101303/fr/>
- Greenwald, M.A., Kuehnert, M.J. et J.A. Fishman. *Infectious Disease Transmission during Organ and Tissue Transplantation* dans *Emerging Infectious Diseases*, vol. 18, n° 8, (2012), e1–e1, doi:10.3201/eid1808.120277. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/8/12-0277_article.htm. (en anglais seulement)

- Grogan, K. *EMA backs first gene therapy, uniQure's Glybera* dans *PharmaTimes Online*, 2012. Sur Internet : http://pharmatimes.com/Article/12-07-23/EMA_backs_first_gene_therapy_UniQure_s_Glybera.aspx. (en anglais seulement)
- Groupe de travail sur les produits de soins personnels et produits pharmaceutiques. *Plan de travail sur les bonnes pratiques de fabrication*, 2012. Consulté le 24 juillet 2013 sur Internet : http://actionplan.gc.ca/grfx/BAP-RCC/GMP_Reformat_french.pdf.
- Halperin, S.A. et K. Pianoski. *Immunization in Canada: a 6-year update* dans *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, vol. 54, n° 2, (2010) p. 85-91.
- Hansel, T.T., Kropshofer, H, Singer, T., Mitchell, J.A. et A.J.T. George. *The safety and side effects of monoclonal antibodies* dans *Nature Review, Drug Discovery*, vol. 9, n° 4, (2010), p. 325-338, doi:10.1038/nrd3003.
- Héma-Québec. *Licence et agrément*, 2012. Consulté le 22 octobre 2012 sur Internet : <http://www.hema-quebec.qc.ca/comprendre/mesures-de-securite/licence-et-agrement.fr.html>.
- HESA. Comité permanent de la santé. *L'approvisionnement en médicaments au Canada : une responsabilité multilatérale : rapport du Comité permanent de la santé*, 2012. Sur Internet : <http://www.parl.gc.ca/content/hoc/Committee/411/HESA/Reports/RP5640047/hesarp09/hesarp09-f.pdf>.
- Horton, S., Nam, J. et M. Buch. *Safety of biologics in rheumatoid arthritis* dans *International Journal of Clinical Rheumatology*, 7(4), 425-451, 2012.
- ICIS. *Rapport électronique sur les statistiques relatives aux transplantations, aux listes d'attente et aux donneurs* (statistiques sommaires du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011), 2012. Sur Internet : http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2011_PDF_EN
- ICIS. *Tendances des dépenses nationales de santé, 1975 à 2011*, 2011. Sur Internet : <https://secure.cihi.ca/estore/productFamily.htm?locale=en&pf=PFC1671>.
Hyperlien ne fonctionne plus. Hyperlien proposé : https://secure.cihi.ca/free_products/nhex_trends_report_2011_fr.pdf
- Industrie Canada. *Profil de l'industrie pharmaceutique - Industries canadiennes - Sciences de la vie*, 2012, (consulté le 5 mars 2014). Sur Internet : http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/h_hn01703.html.
- Inspectorat. *A2.2 Human Drugs - GMP Inspections operational planning (2007-08)*, 2007.
- Inspectorat. *A2.2 Human Drugs - GMP Inspections operational planning (2011-12)*, 2012b.
- Inspectorat. *A2.10 PMRC - Drug Inspections operational planning (2011-12) (v2)*, 2012a.
- Inspectorat. *Bureau du Directeur général. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments - Santé Canada*, 2011. Consulté le 20 mars 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/hpfi-ipsa/dgo-bdg-fra.php>.
- Inspectorat. *Classification des observations liées aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) en fonction du risque - GUI-0023*, 2012d. Consulté le 21 novembre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0023-fra.pdf.
- Inspectorat. *Compliance and Enforcement Risk Evaluation Guide: An approach to decision-making*, [Guide d'évaluation du risque par rapport à la conformité et à l'application de la loi], 2012c.

- Inspectorat. *Inspectorate strategic plan (2009-12)*, 2009.
- Inspectorat. *L'approche de l'intégrité frontalière - POL-0059*, 2010a. Consulté le 20 juillet 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/import-export/pol_0059_BI_approach-fra.pdf.
- Inspectorat. *Mises à jour - Accords de reconnaissance mutuelle*, 2012f. Consulté le 21 août 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/int/mra-arm/update-miseajour/index-fra.php>.
- Inspectorat. *Politique sur les produits de santé de contrefaçon - POL-0048*, Santé Canada, 2010c. Consulté le 13 septembre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/activit/pol_0048_counterfeit-contrefacon-fra.php.
- Inspectorat. *Procedure or Work Instruction: Clinical Trial Site Selection for Inspection: SOP-0548*, 2008.
- Inspectorat. *Rapport sommaire des inspections d'essais cliniques réalisées d'avril 2004 à mars 2011*, 2012e. Consulté le 21 août 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/clin-pract-prat/report-rapport/2004-2011-fra.pdf.
- Inspectorat. *Stratégie d'inspection des établissements de sang et des établissements de plasma destiné au fractionnement - POL-0039*, 2010b. Consulté le 16 août 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/info-prod/don/pol-0039-fra.pdf.
- IOM. *Chapter 2: Regulatory Framework. In Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary*, Forum on Drug Discovery, Development, and Translation, 2008. Consulté le 26 février 2013 sur Internet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3997/>. (en anglais seulement)
- IRSC. *Des vaccins pour le 21^e siècle : une ère nouvelle pour le Canada*, 2008. Sur Internet : http://www.cihirsc.gc.ca/e/documents/iii_vaccines_for_the_21st_century_e.pdf
- Krever, H. *Rapport final. Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada*, 1997. Consulté le 24 juillet 2012 sur Internet : http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/hcan-scan/commission_blood_final_rep-f/.
- Labrie, Y. *Comment éviter les pénuries de médicaments?*, 2012. Sur Internet : http://www.iedm.org/files/note0912_fr.pdf.
- La Presse canadienne. *Mould at Toronto plant may affect supplies of cancer drug*, 2013. Consulté le 17 octobre 2013 sur Internet : <http://www.cbc.ca/news/canada/toronto/mould-at-toronto-plant-may-affect-supplies-of-cancer-drug-1.1282152>. (en anglais seulement)
- Lee, M.H. *Regulation of Combination Products in Regenerative Medicine*, vol. 28, 2010. Sur Internet : http://www.celltherapysociety.org/uploads/files/Translation%20Meeting/Lee_presentation.pdf. (en anglais seulement)
- Lexchin, J. *New Drugs and Safety: What Happened to New Active Substances Approved in Canada Between 1995 and 2010?* dans *Archives of Internal Medicine*, vol. 172, n° 21, (2012), p. 1680-1. doi:10.1001/archinternmed.2012.4444 http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/26027/ilt120018_1680_1681.pdf. (en anglais seulement)
- Mini-Sentinel. Background | About Mini-Sentinel | Mini-Sentinel, sans date. Consulté le 5 juillet 2013 sur Internet : http://mini-sentinel.org/about_us/. (en anglais seulement)

- Ministère des Finances. *Le plan budgétaire de 2003*, 2003. Consulté le 21 août 2012 sur Internet : <http://fin.gc.ca/budget03/pdf/bp2003f.pdf>.
- Moingeon, P., Almond, J. et M. de Wilde. (2003). *Therapeutic vaccines against infectious diseases* dans *Current Opinion in Microbiology*, 6(5), 462–471. doi:10.1016/j.mib.2003.08.002
- Nanos Research. *Results of 2007 drug safety survey of Canadians*, 2007.
- Nanos Research. *Results of 2010 drug safety survey of Canadians*, 2010.
- NIH. *FDAAA 801 Requirements - ClinicalTrials.gov*. Consulté le 26 février 2013 sur Internet : <http://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>. (Hyperlien ne fonctionne plus)
- Olson, M.K. Pharmaceutical Policy Change and the Safety of New Drugs. *Journal of Law and Economics*, vol. 45, S2, (2002), p. 615–642.
- OMS. *WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (Updated 2010)* (Report No. WHO/EMP/QSM/2010.1), 2010. Sur Internet : <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>. (en anglais seulement)
- Panchal, M., Coope, H., McKenna, D. J. et A. Alexandroff. *Long-term safety of biologics in the treatment of psoriasis. Psoriasis: Targets and Therapy*, 4, 1–9, 2014.
- Parlement européen. *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* dans *Journal officiel des Communautés européennes*, L 311, (2001). Sur Internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:fr:PDF>.
- Parlement européen. *Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010* dans *Journal officiel de l'Union européenne*, L 348, 2010a. Sur Internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:FR:PDF>.
- Parlement européen. *Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010* dans *Journal officiel de l'Union européenne*, L 348, 2010b. Sur Internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:FR:PDF>.
- Peters, A. *Making the Choice, Organ Transfer or Trade: An Analysis of Canadian Values and the Political Economy of Care*. The University of Guelph, 2011. Sur Internet : <http://atrium.lib.uoguelph.ca/xmlui/handle/10214/2888>.
- Pew Health Group. *After Heparin: Protecting Consumers from the Risks of Substandard and Counterfeit Drugs*, 2011. Sur Internet : http://www.pewtrusts.org/uploadedFiles/wwwpewtrustsorg/Reports/Health/Pew_Heparin_Final_HR.pdf. (en anglais seulement)
- Prasad, G.V.R., Shukla, A., Huang, M., D'A Honey, R.J. et J.S. Zaltzman. Outcomes of Commercial Renal Transplantation: A Canadian Experience. *Transplantation*, 82(9), 1130-1135, 2006. doi:10.1097/01.tp.0000241072.03400.11
- Réseau Circum Inc. *Evaluation of the Use of Foreign Reviews in the Regulatory Review of Health Products Pilot Project: Draft Evaluation Report*, 2013.
- Risk Sciences International. *Ensuring drug safety and effectiveness through pharmacovigilance*, 2012. Sur Internet : <http://www.risksciencesint.com/app/wa/mediaEntry?mediaEntryId=11780>. (en anglais seulement)

- Santé Canada. 2011-2012 - *Rapport ministériel sur le rendement*, 2012b. Consulté le 3 juillet 2013 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/performance/estim-previs/dpr-rmr/2011-2012/report-rapport-fra.php>.
- Santé Canada. « *Activité de programme 2.1 : Produits de santé* » dans *2011-12 - Rapport ministériel sur le rendement*, 2012a. Consulté le 9 septembre 2013 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/performance/estim-previs/dpr-rmr/2011-2012/report-rapport-fra.php#a221>.
- Santé Canada. *Analyse coûts-avantages : Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues - Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients actifs*, 2012c. Consulté le 30 octobre 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/drugs-drogues/actingred-cba-aca-fra.php>.
- Santé Canada. *Avis concernant la mise en oeuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices "Planification de la pharmacovigilance" - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (ICH)*, 2009b. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php.
- Santé Canada. *Avis - L'adoption de la directive de l'International Conference on Harmonisation (ICH) intitulée: rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques - ICH EC2 (R2), à partir du 1^{er} mars 2013*, 2013l. Consulté le 4 juillet 2013 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2cr2_notice_avis-fra.php.
- Santé Canada. *B. Braun rappelle des produits d'héparine contaminés en vente au Canada* dans Centre des nouvelles du Canada, 2008a. Consulté le 6 mars 2014 sur Internet : http://nouvelles.gc.ca/web/article-fr.do?crtr.sj1D=&mthd=advSrch&crtr.mnthndVI=&nid=387199&crtr.dpt1D=&crtr.tp1D=&crtr.lc1D=&crtr.yrStrtVI=2008&crtr.kw=&crtr.dyStrtVI=26&crtr.aud1D=&crtr.mnthStrtVI=2&crtr.yrndVI=&crtr.dyndVI=&_ga=1.47864303.999718369.1403790386
- Santé Canada. *Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada*, 2013h. Consulté le 3 juin 2013 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdonclin/index-fra.php>.
- Santé Canada. *Biologics Evaluation Heparin Case Study: Timeline of Heparin Contamination Emergency Situation at Centre for Biologics Research (now Centre for Vaccine Evaluation), BGTD* (M. Girard, S. Boucher, A. Kane, et M-A Joly), 2013b.
- Santé Canada. *Biologics Evaluation Heparin Case Study: Work Carried Out By the Centre for Vaccine Evaluation, BGTD* (Y. Aubin et S. Sauvé), 2013c.
- Santé Canada. *Bureau de la liaison pour la Loi sur les aliments et drogues – Rapport sur les activités 2011-2012*, 2012f. Consulté sur Internet le 24 mars 2014 : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/_fdalo-bllad/2012/index-fra.php
- Santé Canada. *Bureau de la liaison pour la Loi sur les aliments et drogues - Santé Canada*, 2012e. Consulté sur Internet le 24 mars 2014 : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/activit/fdalo-bllad/index-fra.php>
- Santé Canada. *Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé, 2000*. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/risk-risques_tc-tm-fra.php.
- Santé Canada. *Cadre de gestion et de responsabilisation axé sur les résultats [CGRR]. Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires et de consommation [PAASPA]*, 2008b.

- Santé Canada. *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre - Ligne directrice*, 2011b. Consulté le 3 juillet 2013 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_framework_ac_sa_cadre-fra.php.
- Santé Canada. *Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP)*, Santé Canada, 2012j. Consulté le 4 octobre 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peac-cceip/index-fra.php>.
- Santé Canada. *Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains – Lignes directrices*, 2008c. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2008-risk-risques_comm_guid-dir/index-fra.php.
- Santé Canada. *Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques Centres et bureaux – Direction générale des produits de santé et des aliments - Santé Canada*, 2011a. Consulté sur Internet le 5 mars 2014 : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/centre-bureau-fra.php>.
- Santé Canada. *Direction des produits de santé commercialisés*, 2012i. Consulté le 20 août 2012 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/mhpd-dpsc/index-fra.php>.
- Santé Canada. *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Diffusion par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché de communications aux professionnels de la santé et de communications au public*, 2010a. Consulté le 27 novembre 2013 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2010-guid-dir_indust_hppc-cpsp/index-fra.php.
- Santé Canada. *“DRAFT” Drafting Instructions. Regulations Amending the Food and Drug Regulations (Vaccine Regulations, Part C, Division 4)*, 2007.
- Santé Canada. *Drug Summary Safety Review - Consultation. Proposed Approach: A Discussion Document*, 2014.
- Santé Canada. *Drugs removed from the market for safety reasons, 2004-2012*, 2013e, extraction de données.
- Santé Canada. *Ébauche – Lignes directrices à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de présentation et de renseignements relatifs aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE)*, 2013d. Sur Internet : http://www.smart-biggar.ca/files/DraftEUNDGuidance_NtoS_FR.pdf.
- Santé Canada. *E-Communications: Interim Web Publishing Criteria and Process* [Critères et processus provisoires de publication sur le Web], 2013f.
- Santé Canada. *Evaluating the Effectiveness of (Health Product) Risk Communications (EERC) in the Health Products and Food Branch: Project Charter*, 2013g.
- Santé Canada. *Evaluation Approach for the Biologics and Radiopharmaceuticals Program: Evaluation Framework*, 2012d.
- Santé Canada. *Feuille de route de la réglementation pour les produits de santé et aliments*, 2012l. Sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/pdf/activit/mod/roadmap-feuillederoute-fra.pdf.
- Santé Canada. *Foire aux questions - Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)*, 2005a. Consulté le 24 juillet 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/faq_lot-fra.pdf.

- Santé Canada. *Glossaire des champs de la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance*, 2012g. Consulté le 22 octobre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/glossary_definition-fra.php.
- Santé Canada. *Guide sur les preuves de conformité aux BPF des médicaments provenant de sites étrangers (GUI-0080)*, 2009a. Consulté le 24 juillet 2013 sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0080-fra.php>.
- Santé Canada. *HPFB Risk Communication Process for Human Health Products* (ébauche), 2013i.
- Santé Canada. *L'ébauche de la ligne directrice : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe*, 2012h. Consulté le 26 février 2013 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/draft_iwct_ebauche_ifec/lett-fra.php.
- Santé Canada. *Life Cycle Management for Biologic Drugs: Lot Release Program*, 2013k.
- Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)*, 2005b. Consulté le 20 août 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-fra.php.
- Santé Canada. *Médicaments et produits de santé, OMCL - Official Medicines Control Laboratories*, 2002. Consulté le 22 octobre 2012 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/int/part/omcl_tc-tm-fra.php.
- Santé Canada. *Mise à jour des réponses aux recommandations formulées par le BVG dans son rapport de l'automne 2011 concernant la réglementation des médicaments pharmaceutiques - Plan d'action de Santé Canada au 28ième mars 2013*, 2013o. <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/oag-bvg-fra.php>.
- Santé Canada. *OSE vs GMP: Background Information* (sans date).
- Santé Canada. *Performance Measurement and Evaluation Plan - EERC One-year Study*, 2012k.
- Santé Canada. *Programme de l'Inspectorat : Rapport annuel 2012-2013*, 2013j.
- Santé Canada. *Proposition de Santé Canada soumise au Parlement au sujet des frais d'utilisation et des normes de service pour les programmes des médicaments pour usage humain et des matériels médicaux*, 2010b. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/finance/costs-couts/fee-propo-frais-fra.php>.
- Santé Canada. *Rapport de vérification final – Vérification de la gestion de la recherche scientifique*, 2013a.
- Santé Canada. *Rapports annuels sur les produits biologiques : Questions et réponses*, 2008d. Consulté le 13 septembre 2013 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/2008_ybpr-rapb_qa-qr-fra.php.
- Santé Canada. *Results-based Management and Accountability Framework - Therapeutic Products Safety Initiative submission*. [Cadre de gestion et de responsabilisation axé sur les résultats - Initiative sur l'innocuité des produits thérapeutiques], 2006.
- Santé Canada. *Status Report on the Financial Management and Performance of the Human Drugs and Medical Devices Programs*, 2013n.
- Santé Canada. *The biologics program: Quarterly narrative*, 2010c.

- Santé Canada. *The Therapeutic Access Strategy (TAS) Formative Evaluation (Final Report)*, 2009c.
- Santé Canada. *Un cadre pour les médicaments orphelins au Canada- Santé Canada, Fiche d'information 2012-10*, 2013m. Consulté le 2 janvier 2014 sur Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2012/2012-147a-fra.php.
- Santé Canada. *Use of international paediatric information by Health Canada*, 2012m.
- Santé Canada et Spearhead Management Canada Limited. *Costing model report - final deliverable*, 2007.
- Scott, D. *Biologics-Based Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis* dans *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(1), 2012. Sur Internet : <http://www.isdbweb.org/documents/file/4f0f1c58d9837.pdf>.
- SCS. *Passons à l'action : plan stratégique pour faciliter le don et la greffe d'organe et de tissu au Canada*, 2011. Sur Internet : <http://www.organsandtissues.ca/s/wp-content/uploads/2012/06/OTDT-INDX-final-C2A-fr.pdf>
- SCS. *Sécurité et fiabilité du nouveau système du sang du Canada - Foire aux questions*, 2012a. Consulté sur Internet le 22 octobre 2012 : http://www.bloodservices.ca/centreapps/internet/uw_v502_mainengine.nsf/page/F_FAQSafety_Security?OpenDocument.
- SCS. *Fiche de renseignements*, 2012b. Consulté sur Internet le 18 octobre 2012 : http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/page/F_Fiche-de-renseignements-sur-le-sang-et-le-don-de-sang?OpenDocument.
- SCT. *Politique sur l'évaluation*, 2009. Sur Internet : <http://www.tbs-sct.gc.ca/pol/doc-fra.aspx?section=text&id=15024>.
- Shemie, S.D., Hornby, L., Chandler, J., Nickerson, P. et J. Burkell. *Lifetime Probabilities of Needing an Organ Transplant Versus Donating an Organ After Death* dans *American Journal of Transplantation*, 11(10), 2085–2092, 2011. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03675.x
- Sheridan, C. et A. Katsnelson. *Cost-effectiveness data on biologics needed* dans *Nature Biotechnology*, 23(3), 272–273, 2005.
- Skerrett, P. *The 11 most expensive medications* dans *Harvard Health Blog*, 2012. Sur Internet : <http://www.health.harvard.edu/blog/the-11-most-expensive-medications-201202094228>
- Société canadienne de pédiatrie. *Programme canadien de surveillance pédiatrique*, s.d. Consulté le 4 octobre 2012 sur Internet : <http://www.pcsp.cps.ca/>
- Toronto Star. *Drug safety reviews to be made public, health minister says*, 2013. Consulté sur Internet le 5 mars 2014 : http://www.thestar.com/news/canada/2013/10/24/canada_to_make_drug_reviews_public.html
- US Government. *21 CFR 314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences*, 1996. Consulté le 5 juillet 2013 sur Internet : <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-1996-title21-vol5/pdf/CFR-1996-title21-vol5-chap-id2.pdf>. (en anglais seulement)
- US Government. *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - 201.57 - Subpart B--Labeling Requirements for Prescription Drugs and/or Insulin*, 2012a. Consulté le 9 juillet 2013 sur Internet : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>. (en anglais seulement)

US Government. *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - Sec. 201.56 Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products*, 2012b. Consulté le 8 juillet 2013 sur Internet : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.56&utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=21%20CFR%20201.56&utm_content=1. (en anglais seulement)

US Government. *Public Law 110–85: An Act to Amend the Federal Food, Drug and Cosmetic Act to revise and extend the user-fee programs for prescription drugs and for medical devices, to enhance postmarket authorities of the FDA with respect to the safety of drugs and for other purposes*, Pub. L. No. 110–85, 2007. Sur Internet : <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf#page=85>. (en anglais seulement)

Van der Velde, G., Pham, B., Machado, M., Ieraci, L., Witteman, W., Bombardier, C. et M. Krahn, M. *Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A systematic review* dans *Arthritis Care & Research*, 63(1), 65–78, 2011. doi:10.1002/acr.20338

Von Tigerstrom, B. How to Build (and Regulate) a Body Part: Regulating Tissue Engineering in Canada, *Health Law Journal*, vol. 19, (2012), p.83-123, Available at SSRN. http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2078554. (en anglais seulement)

Weise, M., Bielsky, M., De Smet, K., Ehmann, F., Ekman, N., Narayanan, G., ... Schneider, C. (2011). Biosimilars - why terminology matters. *Nature Biotechnology*, vol. 29, n° 8, p.690–693.

Annexe C – Tableaux de données supplémentaires

Tableau 1 : Nombre de DEC reçues et approuvées, médicaments à usage humain et produits biologiques (2004-2012)

Année	Médicaments à usage humain		Produits biologiques	
	Nombre reçues	Nombre approuvées (LNO)	Nombre reçues	Nombre approuvées (LNO)
2004	1730	1677	258	229
2005	1732	1658	239	210
2006	1685	1621	272	245
2007	1724	1633	278	253
2008	1613	1579	267	232
2009	1400	1341	266	247
2010	1191	1162	272	263
2011	1181	1133	325	297
2012	1210	1160	320	298
Pourcentage de changement, 2004-2012	-30 %	-31 %	24 %	30 %

Sources : (DPBTG, 2010a; DPT, 2008a, 2008b, 2010a) et données fournies par Santé Canada

Tableau 2 : Résultats de la détection des signaux, produits biologiques — GT ISC PBB (2008–2012)

Résultats de la détection des signaux	Nombre	Pourcentage	Pourcentages combinés
Rejetés			
Rejetés avant l'examen préliminaire	6 288	96,7 %	96,9 %
Rejetés avant la priorisation des signaux	1	0,0 %	
Rejetés par le comité de priorisation des signaux	15	0,2 %	
Total – Rejetés	6 304		
Autres mesures			
Surveillance continue / surveillance au prochain RPPV / aucune autre évaluation	133	2,0 %	2,6 %
Demande ad hoc (DAH) / analyse des écarts	10	0,2 %	
RPPV	4	0,1 %	
Autre (S.O., vide, envoyé au BIIEPSC, à la DPBTG, autre)	19	0,3 %	
Total – Autres	166		
Priorisés pour l'évaluation des signaux			
Faible	18	0,3 %	0,5 %
Moyenne	10	0,2 %	
Élevée	-	-	
Priorisés	7	0,1 %	
Total – Priorisés	35		
Total	6 505		

Source : PBB_CSI_GT_suivi_2012-07-09.xls – feuilles de travail « Évaluation prélim. effectuée » et « Aucune mesure »

Tableau 3 : Sources pour l'évaluation des signaux, produits biologiques (2005-2012)

Sources	Nombre d'évaluations des signaux	Pourcentage du total	Pourcentages combinés
Organismes de réglementation internationaux			
US (FDA)	10	8,8 %	9,7 %
EMA	1	0,9 %	
Santé Canada (mécanismes)			
RPPV	18	15,9 %	20,4 %
CADRIS	4	3,5 %	
Demande préalable à la mise en marché	1	0,9 %	
Examen antérieur	1	0,9 %	

Tableau 3 : Sources pour l'évaluation des signaux, produits biologiques (2005-2012)

Sources	Nombre d'évaluations des signaux	Pourcentage du total	Pourcentages combinés
Santé Canada (organisation)			
GT ISC PBB	20	17,7 %	19,5 %
Groupe de travail sur la vaccinovigilance	1	0,9 %	
DPSC	1	0,9 %	
Autres sources			
TAMM	43	38,1 %	-
Littérature	5	4,4 %	-
Agence de la santé publique du Canada (ASPC) / Système de surveillance des incidents transfusionnels	4	3,5 %	-
Autre	5	4,4 %	-
Source non précisée	9	8,0 %	-
Total – Nombre d'évaluations des signaux	113	-	-

Source : BPBBSNC Activité de suivi des signaux (2005-2012) (Feuille de calcul Excel). Nom du fichier: BPBBSNC_Suivi des signaux_aaaa-mm-jj à aaaa-mm-jj

Note : La somme des colonnes ne sera pas égale au total, car les évaluations des signaux peuvent avoir plusieurs sources. Le pourcentage du total peut ne pas être égal au pourcentage combiné, car ce dernier compte seulement si l'évaluation des signaux provient d'un organisme de réglementation international, un mécanisme de Santé Canada ou une organisation de Santé Canada. Les écarts entre les pourcentages reflètent le fait que certaines évaluations des signaux proviennent de multiples organismes internationaux de réglementation ou mécanismes et organisations de Santé Canada.

Tableau 4 : Recommandations issues des évaluations des signaux effectuées, produits biologiques (2005-2012)

Recommandation	Nombre	Pourcentage
Surveillance des normes	32	28,3 %
Demande de renseignements additionnels sur l'innocuité	29	25,7 %
Recommandation de changements à l'étiquetage du produit	24	21,2 %
Surveillance renforcée	18	15,9 %
Communication des risques	6	5,3 %
Autre	3	2,7 %
Résumé analytique de la question	1	0,9 %
Suggestion du RIEM	1	0,9 %
Aucune recommandation enregistrée	26	23,0 %
Total	113	-

Source : BPBBSNC Activité de suivi des signaux (2005-2012) (Feuille de calcul Excel). Nom du fichier: BPBBSNC_Suivi des signaux_aaaa-mm-jj à aaaa-mm-jj

Note : Les évaluations des signaux peuvent entraîner plus d'une recommandation; la somme des colonnes ne correspondra pas.

Tableau 5 : Normes de service pour les activités d'après-commercialisation

Activité d'après-commercialisation	Jours visés pour l'achèvement
Déclarations d'effets indésirables	
Rapport initial de priorité (mort ou résultat potentiellement mortel)	15
Rapport initial	42
Tous les rapports initiaux et de suivis, réguliers et prioritaires	84
Autres activités d'après-commercialisation	
Évaluation des signaux	130
Examen du PGR	90
Examen préliminaire du RPPV (Niveau I)	30
Examen du RPPV (Niveau II)	90
Examens ponctuels	60
Évaluation des questions relatives à la publicité	15

Source : (Santé Canada, 2011c; DPSC, 2012b)

Note : Les cibles de rendement pour les déclarations d'évènements et de réactions indésirables reflètent le temps écoulé entre la réception de la déclaration et le moment où le processus est terminé, en jours civils. Les cibles de rendement pour les autres activités reflètent le temps

écoulé entre l'assignation et le moment où le processus est terminé, en jours ouvrables.

Tableau 6 : PGR reçus et remplis par la DPSC (2009-2013)					
PGR reçus	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de PGR sans présentation avant commercialisation	12	23	19	28	20
Nombre de PGR avec présentation avant commercialisation	11	4	21	18	31
Total – PGR reçus	23	27	40	46	51
PGR remplis					
Nombre de PGR sans présentation avant commercialisation	11	20	21	26	25
Nombre de PGR avec présentation avant commercialisation	11	8	16	27	28
Total – PGR remplis	22	28	37	53	53

Source : Données fournies par Santé Canada.

Tableau 7 : RPPV reçus et remplis par la DPSC (2009-2013)					
RPPV reçus (demandés et non demandés)	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de RPPV N1	59	72	99	142	146
Nombre de RPPV N2	37	37	54	36	46
Total – RPPV reçus	96	109	153	178	192
RPPV remplis (demandés et non demandés)					
Nombre de RPPV N1	54	71	97	127	160
Nombre de RPPV N2	44	40	53	31	49
Total – RPPV remplis	98	111	150	158	209

Source : Données fournies par Santé Canada.

Tableau 8 : Sommaire des résultats de recherche concernant la sensibilisation et la compréhension des intervenants à l'égard des risques associés aux médicaments à usage humain et aux produits biologiques

Enquête	Cible	Constatations pertinentes
<p>Enquête sur l'opinion publique concernant les questions importantes liées à la surveillance d'après-commercialisation des produits de santé commercialisés au Canada.</p> <p>(Centre de recherche Décima, 2003)</p>	<p>Public (n=1 500)</p>	<p>Perceptions à l'égard de l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • La plupart de consommateurs (84 %) ont confiance en l'innocuité des médicaments d'ordonnance, 61 % d'entre eux croyant que de tels médicaments sont généralement sécuritaires et 23 % croyant qu'ils sont très sécuritaires. Un pourcentage similaire de consommateurs (85 %) ont affirmé faire confiance aux systèmes et aux mesures de protection établis pour assurer l'innocuité des médicaments d'ordonnance commercialisés au Canada. • Les consommateurs ont généralement confiance en l'innocuité des médicaments vendus sans ordonnance (75 %), 62 % d'entre eux croyant que de tels médicaments sont généralement sécuritaires et 14 % croyant qu'ils sont très sécuritaires. <p>⁷² Sources de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les consommateurs qui cherchent de nouvelles informations sur l'innocuité de produits de santé qu'ils utilisent déjà (n=1 171), très peu (3 %) de consommateurs ont (par eux-mêmes) mentionné le site Web de Santé Canada comme source pour ce type d'informations. • Lorsque mentionné, 69 % des consommateurs ont indiqué connaître l'existence des avis de sécurité et les mises en garde pour le public de Santé Canada. La plupart de ces consommateurs (62 %) ont indiqué connaître cette information grâce à sa publication dans les médias, tandis qu'environ 31 % des consommateurs ont indiqué connaître l'existence des nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments publiées sur le site Web de Santé Canada (2003, pp. 29 et 31). • Parmi les consommateurs qui ont utilisé le site Web de Santé Canada pour trouver de nouvelles informations sur l'innocuité des médicaments dans les 6 derniers mois (n=125 ou 8 % du total), la grande majorité (91 % ou 114) ont affirmé être satisfaits du site Web de Santé Canada comme source pour ce type d'informations (2003, pp. 30 et 31).
	<p>Professionnels de la santé (n=551)</p>	<p>Niveau de connaissance des sources de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments :</p> <p>Avis aux professionnels de la santé (APS) issus par les fabricants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un peu plus de la moitié (54 %) des professionnels de la santé ont indiqué très bien connaître ou plutôt bien connaître l'existence des Avis aux professionnels de la santé (LPS) issus par les fabricants (2003, p. 47). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois (n=126 ou 23 %), la plupart l'ont utilisée occasionnellement (57 %) ou rarement (25 %), et lors de l'utilisation, 49 % d'entre eux effectuaient une lecture sélective et 33 % effectuaient une lecture en profondeur (2003, p. 51). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois, la plupart (86 %) ont affirmé être satisfaits de la source car elle était une bonne source d'information (51 %), car elle contenait de l'information récente et actualisée (35 %), et car elle leur fournissait l'information et les réponses dont ils avaient besoin (27 %) (2003, pp. 53 et 54). <p>APS issus par Santé Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42 % des professionnels de la santé ont indiqué très bien ou plutôt bien connaître l'existence des APS issus par Santé Canada (2003, p. 47). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois (n=88 ou 16 %), la plupart l'ont utilisée occasionnellement (52 %) ou rarement (31 %), et lors de l'utilisation, 45 % d'entre eux effectuaient une lecture sélective, 29 % effectuaient une lecture en profondeur et 26 % y jetaient un coup d'œil (2003, p. 51). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois, la plupart (84 %) ont affirmé être satisfaits de la source car elle était une bonne source d'information (55 %), car elle contenait de l'information récente et actualisée (35 %), et car elle leur fournissait l'information et les réponses dont ils avaient besoin (24 %) (2003, pp. 53 et 54).

⁷² Comprend les produits de santé naturels (PSN). Les données proviennent du rapport d'enquête et non des données d'enquête. Il est ainsi impossible de séparer les médicaments d'ordonnance et ceux vendus sans ordonnance des PSN.

Tableau 8 : Sommaire des résultats de recherche concernant la sensibilisation et la compréhension des intervenants à l'égard des risques associés aux médicaments à usage humain et aux produits biologiques

Enquête	Cible	Constatations pertinentes
		<p>Bulletin canadien des effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un peu plus de la moitié (53 %) des professionnels de la santé ont affirmé très bien ou plutôt bien connaître l'existence du Bulletin canadien des effets indésirables (2003, p. 47). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois (n=97 ou 18 %), la plupart l'ont utilisée occasionnellement (52 %) ou rarement (31 %), et lors de l'utilisation, 59 % d'entre eux effectuaient une lecture sélective, 24 % y jetaient un coup d'œil et 18 % effectuaient une lecture en profondeur (2003, p. 51). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois, la grande majorité (90 %) ont affirmé être satisfaits de la source car elle était une bonne source d'information (49 %), car elle contenait de l'information récente et actualisée (40 %), et car elle leur fournissait l'information et les réponses dont ils avaient besoin (30 %) (2003, pp. 53 et 54). <p>Avis publics sur l'innocuité des médicaments publiés en ligne par Santé Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Environ 4 professionnels de la santé sur 10 (38 %) ont affirmé connaître l'existence des avis publics sur l'innocuité des médicaments publiés en ligne par Santé Canada (2003, p. 47). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois (n=65 ou 12 %), la plupart l'ont utilisée occasionnellement (52 %) ou rarement (39 %), et lors de l'utilisation, 52 % d'entre eux effectuaient une lecture sélective, 23 % effectuaient une lecture en profondeur et 23 % y jetaient un coup d'œil (2003, p. 51). • Parmi les professionnels de la santé qui ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois, la plupart (82 %) ont affirmé être satisfaits de la source car elle était une bonne source d'information (49 %), car elle contenait de l'information récente et actualisée (26 %), et car elle leur fournissait l'information et les réponses dont ils avaient besoin (28 %) (2003, pp. 53 et 54). <p>Liste de diffusion électronique de Santé Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très peu (11 %) de professionnels de la santé ont affirmé connaître l'existence de la liste de diffusion électronique de Santé Canada et encore moins (n=9 ou 2 %) ont utilisé cette source au cours des 12 derniers mois (2003, pp. 47 et 51). <p>EIM</p> <ul style="list-style-type: none"> • 39 % des professionnels de la santé considèrent Santé Canada comme étant la meilleure source d'information à l'égard des EIM (2003, p. 61). • 88 % des professionnels de la santé perçoivent les EIM comme étant un problème très sérieux ou plutôt sérieux. • 36 % des professionnels de la santé déclareraient les EIM dans toutes les situations, tandis que 24 % ne reporteraient pas un EIM s'il était prévu ou bien connu, ou s'il était trop mineur ou anodin (23 %). • Dans l'ensemble, un peu plus de la moitié (55 %) des professionnels de la santé ont affirmé savoir comment déclarer un EIM. Un meilleur niveau de connaissance a été observé parmi certaines professions de la santé telles que les pharmaciens (92 %) et, dans une moindre mesure, les médecins (63 %) (2003, pp. 83 et 84). • Parmi les professionnels de la santé qui ont signalé un EIM au cours de la dernière année (n=108), la plupart (56 %) ont posté ou faxé le formulaire à Santé Canada ou ont contacté le fabricant de médicaments (48 %). • La plupart des professionnels de la santé appuient la nécessité de rendre obligatoire la déclaration des EIM au Canada, bien que les opinions soient partagées chez les médecins (Centre de recherche Décima, 2003, p. 90).

Tableau 8 : Sommaire des résultats de recherche concernant la sensibilisation et la compréhension des intervenants à l'égard des risques associés aux médicaments à usage humain et aux produits biologiques

Enquête	Cible	Constatations pertinentes
<p>Rapport final : Enquête de 2006 sur l'opinion publique générale sur les questions importantes liées à la surveillance d'après-commercialisation des produits de santé commercialisés au Canada 2006</p> <p>(Suivi de l'enquête de 2003)</p> <p>(Centre de recherche Décima, 2006)</p>	<p>Public (n=1 513)</p>	<p>Perceptions à l'égard de l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • La plupart des répondants estiment que les médicaments d'ordonnance sont sécuritaires (86 %), incluant 20 % qui croient que ces médicaments sont très sécuritaires. • La plupart des répondants estiment aussi que les médicaments vendus sans ordonnance sont sécuritaires (75 %), incluant 12 % qui croient que ces médicaments sont très sécuritaires (2006, p. 15). • Environ 78 % des répondants ont affirmé avoir confiance en la façon dont le gouvernement fédéral contrôle et réglemente l'innocuité et l'efficacité des médicaments (2006, p. 16). <p>Sources de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 % des répondants ont affirmé connaître l'existence du site Web de Santé Canada en tant que source de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments. Parmi ceux ayant utilisé le site Web de Santé Canada au cours des six derniers mois (n=147), la plupart cherchaient des renseignements sur les médicaments (57 %) ou sur les EIM (34 %) (2006, pp. 29 et 30). • En général (62 %), les répondants ont affirmé connaître l'existence des avis de sécurité et des mises en garde publiés dans les médias (2006, p. 29). • Très peu de répondants (1 % ou n=82) s'étaient inscrits à l'avis électronique MedEffet. Parmi ceux qui ne s'y étaient pas inscrits, la plupart ont affirmé qu'il était peu probable (29 %) ou pas du tout probable (38 %) qu'ils s'y inscrivent (2006, p. 31). • Près d'un quart des répondants ont affirmé savoir que Santé Canada recueille les déclarations d'effets indésirables des consommateurs (2006, p. 36).
<p>Déclaration des effets indésirables – Enquête auprès des professionnels de la santé</p> <p>(Suivi de l'enquête de 2003)</p> <p>(Le résumé à l'intention de la direction est disponible en ligne.)</p> <p>(Environics Research Group, 2007)</p>	<p>Professionnels de la santé (n=1 108)</p>	<p>Sources de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • 89 % des professionnels de la santé croient qu'il est très important de demeurer au fait des nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments, bien qu'un nombre moins important d'entre eux (56 %) cherchent ce type d'information sur une base régulière. • 12 % des professionnels de la santé ont, par eux-mêmes, mentionné Santé Canada ou MedEffet comme source pour trouver ce type d'information (2007, p. 2). • 83 % des professionnels de la santé affirment qu'il est très probable qu'ils lisent l'information reçue par Santé Canada (2007, p. 3) <p>EIM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Environ la moitié des professionnels de la santé affirment savoir comment déclarer un effet indésirable; les pharmaciens étant plus susceptibles de déclarer un EIM comme ils connaissent bien ce processus (87 %), suivi des médecins (51 %). En général, 37 % des professionnels de la santé ont affirmé savoir où obtenir un formulaire de notification des EIM (2007, p. 3).
<p>Sous-utilisation du système de déclaration des effets indésirables</p> <p>(Le résumé à l'intention de la direction est disponible en ligne.)</p> <p>(Groupe Antima et TNS Canada, 2007)</p>	<p>Professionnels de la santé (n=48)</p>	<p>Sources de nouvelles informations concernant l'innocuité des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • En général, les professionnels de la santé cherchent de l'information d'après-commercialisation sur les médicaments par le biais du Collège des médecins et chirurgiens, des revues médicales et d'interactions avec leurs collègues. • Très peu de professionnels de la santé ont affirmé connaître l'existence du site Web de MedEffet et parmi ceux qui ont affirmé le connaître, un seul professionnel de la santé était inscrit à l'avis électronique. • Seulement trois professionnels de la santé (deux pharmaciens et un médecin en titre) ont affirmé avoir déclaré un EIM. • Il y a un manque de sensibilisation quant aux façons et aux raisons de déclarer les EIM, et quant à qui devrait effectuer ces déclarations à Santé Canada.
<p>Résultats de l'enquête auprès des Canadiens sur l'innocuité des médicaments</p> <p>(Nanos Research, 2007, 2010)</p>	<p>Public</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Une enquête menée en 2007 auprès d'un nombre indéterminé de Canadiens a révélé que la plupart des Canadiens étaient plutôt préoccupés (29 %) ou très préoccupés (48 %) de l'innocuité des médicaments. • La même enquête a révélé qu'une proportion relativement moins élevée de Canadiens étaient plutôt préoccupés (25 %) ou très préoccupés (43 %) de l'innocuité des vaccins.

Tableau 8 : Sommaire des résultats de recherche concernant la sensibilisation et la compréhension des intervenants à l'égard des risques associés aux médicaments à usage humain et aux produits biologiques

Enquête	Cible	Constatations pertinentes
		<ul style="list-style-type: none"> • Une enquête menée en 2010 auprès de 1 008 Canadiens a révélé qu'environ 65 % d'entre eux croient que les médicaments approuvés par Santé Canada sont sécuritaires.
Connaissances des Canadiens sur les questions de santé et d'innocuité liées aux produits de consommation (Phoenix Strategic Perspectives inc., 2011)	Public Enquête (n=1 357) Groupes de discussion (x8) (n=64)	<ul style="list-style-type: none"> • Des recherches ont été effectuées relativement aux connaissances sur les questions de santé et d'innocuité liées à un grand éventail de produits de consommation, y compris les « médicaments ». Toutefois, le rapport d'enquête ne décrit pas les résultats par type de produit et, par conséquent, les données de cette enquête n'ont pas pu être utilisées. • L'enquête se penchait sur des sujets tels que les sources d'information sur l'innocuité, la sensibilisation à l'égard de l'information sur l'innocuité telle que les avis, les avertissements et les retraits de produits ainsi que son utilisation, et l'abonnement aux fils RSS de Santé Canada.

Tableau 9 : Inspections nationales des BPF concernant les médicaments à usage humain (incluant les produits biologiques) et les médicaments à usage vétérinaire (2005-2006 à 2012-2013)

Exercice	Arriéré initial	Cible annuelle d'inspection	Inspections*	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible annuelle	Non conforme	Taux de conformité	Arriéré reporté
2005-2006	S.O.	567	420	74 %	21	95 %	165
2006-2007	165	543	356	66 %	6	98 %	187
2007-2008	190	484	446	92 %	9	98 %	170
2008-2009	210	689	440	64 %	8	98 %	57
2009-2010	117	475	406	86 %	15	96 %	78
2010-2011	66	414	342	83 %	14	96 %	S.O.
2011-2012	35	472	423 (+39 retraits)	97,9 %**	13	97 %	S.O.
2012-2013	34	401	328 (+21 retraits)	90 %**	21	96 %	S.O.

Source : (Inspectorat, 2007, 2010b) et données fournies par Santé Canada

*Ce champ est censé faire référence aux inspections entreprises.

**Y compris les inspections retirées du plan en raison de l'inactivité d'un établissement ou d'autres motifs.

Tableau 10 : Inspections des établissements de sang (2003-2004 à 2012-2013)

Exercice	Arriéré initial	Cible	Inspections réalisées	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible	Non conforme	Taux de conformité	Nombre d'inspections à réaliser	Évaluation sur les lieux
2003-2004	-	-	21	-	-	-	-	-
2005-2006	0	19	19	100 %	0	100 %	0	0
2006-2007	S.O.	21	21	100 %	0	100 %	0	0
2007-2008	0	25	25	100 %	0	100 %	0	2
2008-2009	0	34	34	100 %	0	100 %	0	0
2009-2010	0	33	34	103 %	0	100 %	0	1

Tableau 10 : Inspections des établissements de sang (2003-2004 à 2012-2013)

Exercice	Arriéré initial	Cible	Inspections réalisées	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible	Non conforme	Taux de conformité	Nombre d'inspections à réaliser	Évaluation sur les lieux
2010–2011	0	27	29	107 %	0	100 %	0	2
2011–2012	0	37	41	111 %	0	100 %	0	1
2012–2013	0	32	30 (+2 retraits)	100 %	0	100 %	0	2 (premières inspections)

Source : (Inspectorat, 2004b, 2007, 2010b) et données fournies par Santé Canada

Tableau 11 : Inspections des établissements de cellules, tissus et organes (2005-2006 à 2012-2013)

Exercice	Arriéré initial	Cible	Inspections	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible	Non conforme	Taux de conformité	Nombre d'inspections à réaliser
2005–2006	56	-	43	-	22 (mesure de quarantaine nécessaire)	-	13
2006–2007	13	-	8	-	6 (mesure de quarantaine nécessaire)	-	5
2007–2008	0	0	0	S.O.	0	S.O.	0
2008–2009	0	0	0	S.O.	0	S.O.	0
2009–2010	0	34	24	71 %	0	100 %	10
2010–2011	10	55	42 (+3 retraits)	76 %	5	88 %	13
2011–2012	13	56	65 (+5 retraits)	125 %	8	88 %	0
2012–2013	0	47	45 (+2 retraits)	100 %	0	100 %	0

Source : (Inspectorat, 2007, 2008, 2010b) et données fournies par Santé Canada

Tableau 12 : Inspections des banques de sperme (2003-2004 à 2012-2013)

Exercice	Arriéré initial	Cible	Inspections	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible	Non conforme	Taux de conformité	Arriéré final	Nombre d'établissements inactifs
2003–2004	-	-	20	-	-	-	-	-
2005–2006	S.O.	2	2	100 %	0	100 %	S.O.	-
2006–2007	S.O.	7	7	100 %	0	100 %	S.O.	S.O.
2007–2008	S.O.	49	35	71 %	0	100 %	S.O.	S.O.
2008–2009	0	53	45	85 %	4	91 %	2	24
2009–2010	2	32	23	72 %	0	100 %	0	13
2010–2011	0	34	35	103 %	4	89 %	0	19
2011–2012	0	25	15 (+10 retraits)	100 %	1	93 %	0	10
2012–2013	0	37	33 (+8 retraits)	111 %	1	97 %	0	8

Source : (Inspectorat, 2004b, 2007, 2009, 2010b) et données fournies par Santé Canada

Exercice	Cible	Inspections réalisées	Taux d'inspections réalisées par rapport à la cible annuelle	Non conforme	Taux de conformité
2004-2005	-	25	-	0	100 %
2005-2006	243	75	31 %	0	100 %
2006-2007	256	120	47 %	0	100 %
2007-2008	242	153	63 %	0	100 %
2008-2009	94	76	81 %	0	100 %
2009-2010	64	72	113 %	0	100 %
2010-2011	97	86	89 %	0	100 %
2011-2012	107	100	94 %	0	100 %
2012-2013	81	82	101 %	0	100 %

Source : (Inspectorat, 2004a, 2006, 2007, 2010b) et données fournies par Santé Canada
Transition vers les BPV en 2012-2013

Exercice	Envois personnels			Envois commerciaux			Total
	Refus		Mainlevées	Refus		Mainlevées	
	(Soupçonnés d'être) contrefaits	Autres		Soupçonnés d'être) contrefaits	Autres		
Produits biologiques (Annexe C), Règlement sur les aliments et drogues							
2010-2011			2				2
2011-2012			17			8	25
2012-2013			1			1	2
Produits biologiques (Annexe D), Règlement sur les aliments et drogues							
2010-2011		1	9		1	4	15
2011-2012			17		14	15	46
2012-2013			54		3	12	69

Source : (Inspectorat, 2010a, 2011, 2012a) et données fournies par Santé Canada

Tableau 15 : Comités consultatifs associés au Programme des produits biologiques

Nom	Description/mandat	Activités documentées
Comité consultatif d'experts de la vigilance des produits de santé (CCE-VPS)	Le CCE-VPS a pour mandat de « fournir, sur une base permanente, à la DGPSA des avis généraux d'experts de l'extérieur au sujet des politiques et des stratégies concernant l'innocuité et l'efficacité thérapeutique des produits de santé commercialisés à l'usage des humains. Il est aussi chargé d'établir un mécanisme favorisant la participation du public et permettant aux citoyens de faire connaître leurs points de vue aux experts, qui pourront par la suite les examiner et les intégrer dans les avis qu'ils seront appelés à fournir. » (DPSC, 2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Certains documents révèlent que neuf réunions ont eu lieu entre 2007 et 2009. • Le comité a entrepris des discussions et a formulé des avis sur 47 sujets présentés. Les avis du comité ont été utilisés dans l'élaboration des Recommandations pour l'usage approprié des produits contre la toux et le rhume chez les enfants. (DPSC, 2008) • Le comité a élaboré un plan de participation du public. Parmi les 520 intervenants qui ont été invités à fournir des commentaires sur trois questions, 58 ont contribué avant la rencontre et 16 pendant la rencontre.
Comité consultatif d'experts des initiatives pédiatriques	Le Comité, « formé en 2009, permet à Santé Canada d'obtenir l'avis d'experts et l'apport du public en ce qui a trait à la mise au point et à l'homologation des produits de santé commercialisés — produits pharmaceutiques, matériels médicaux et produits biologiques, y compris les vaccins et les produits de santé naturels — destinés aux enfants et aux femmes enceintes ou qui allaitent. » (Santé Canada, 2012b) Le Comité présente aussi à Santé Canada son point de vue sur les normes de nutrition et de salubrité des aliments. Le Comité est composé de 15 experts, dont des spécialistes en pédiatrie, des professeurs d'université, des pharmaciens, des chercheurs, des représentants de l'industrie, des groupes de patients, des organismes sans but lucratif et des parents. (Santé Canada, 2012b)	<ul style="list-style-type: none"> • En mai 2010, le comité a discuté de l'utilisation « non indiquée sur l'étiquette » des médicaments dans la population pédiatrique. Des documents laissent entendre que cette activité a mené à l'étude « Prendre garde aux lacunes » entreprise par le Bureau des initiatives pédiatriques dans le but de résoudre les questions liées à l'utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments dans la population pédiatrique. (DPSC, 2011) • Le comité a parrainé une initiative étant de fournir « une évaluation fondée sur des preuves et faisant autorité sur la situation au Canada et à l'étranger concernant les produits thérapeutiques destinés aux enfants. » (GC, 2012, p. 16:10)
Conseil consultatif scientifique sur les thérapies oncologiques (CCS-TO)	Le comité « fournit à Santé Canada, en temps opportun, des conseils scientifiques, techniques et médicaux relatifs à la réglementation des thérapies oncologiques. La participation des scientifiques, des médecins et des communautés d'intérêts au processus d'examen réglementaire devrait accroître la transparence et permettre d'obtenir de façon proactive des conseils externes facilitant ainsi le processus d'examen des médicaments pour le cancer. Le comité émet des conseils et des recommandations à Santé Canada, mais la prise de décisions incombe au ministère. » (DPT, 2010b)	<ul style="list-style-type: none"> • Certains documents révèlent que quatre réunions ont eu lieu le 13 septembre 2007, le 26 février 2009, le 15 avril 2010 et le 6 décembre 2011. Lors de ces réunions, les réponses et les recommandations liées aux six sujets présentés au comité ont été fournies. (DPT, 2011b)
Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies (CCS-TRTA)	Le comité « donne à Santé Canada, de façon continue et en temps opportun, des conseils scientifiques, techniques, médicaux et cliniques pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des utilisés dans le traitement des maladies respiratoires et les allergies. » (DPT, 2010c).	<ul style="list-style-type: none"> • Certains documents révèlent que huit réunions ont eu lieu depuis 2006. (DPT, 2012b) • Le comité a élaboré deux ébauches qui sont en cours de finalisation : <i>Exigences relatives à la présentation de corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de l'asthme</i> et <i>Exigences relatives à la présentation de stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de la rhinite allergique</i>. (DPT, 2012b)
Groupe consultatif d'experts sur le Programme d'accès spécial (GCE-PAS)	Le groupe « a pour mandat de conseiller et d'informer les membres de la direction et les scientifiques de [la DGPSA]. Les membres du groupe... se rencontrent pour discuter des moyens d'améliorer le cadre de réglementation en vertu duquel fonctionnera le Programme d'accès spécial. » (Santé Canada, 2007)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune information concernant les activités du groupe n'était disponible dans les documents fournis au consultant. • Selon le site Web de Santé Canada, le mandat de ce comité a été rempli. (Santé Canada, 2012d).

Tableau 15 : Comités consultatifs associés au Programme des produits biologiques

Nom	Description/mandat	Activités documentées
Comité consultatif scientifique sur les traitements liés à la procréation (CCS-TP)	Le comité « fournit [à Santé Canada] en temps opportun, des avis scientifiques, techniques et médicaux concernant l'évaluation des données sur l'innocuité et l'efficacité des traitements liés à la procréation, qui sont soumises dans le cadre du processus d'examen des présentations de drogues ou de matériels médicaux ou des activités de surveillance post-commercialisation. » Le comité « devrait accroître la transparence du processus et permettre une contribution externe proactive. » (DPT, 2003)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune information concernant les activités du comité n'était disponible dans les documents fournis au consultant. • Selon le site Web de Santé Canada, le mandat de ce comité a été rempli. (Santé Canada, 2012a).
Comité consultatif scientifique sur les traitements métaboliques et endocriniens (CCS-TME)	Le comité fournit à Santé Canada « des avis concernant l'évaluation des données sur l'innocuité et l'efficacité des traitements métaboliques et endocriniens, qui sont soumis dans le cadre du processus d'examen des présentations de drogues ou de matériels médicaux ou des activités de surveillance post-commercialisation. La participation [du comité] au processus d'examen réglementaire devrait accroître la transparence et permettre d'obtenir de façon proactive des conseils externes facilitant ainsi le processus d'examen des médicaments. » (Santé Canada, 2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Certains documents révèlent qu'une rencontre a eu lieu le 15 novembre 2007. (Santé Canada, 2006)
Comité consultatif scientifique sur les thérapies musculo-squelettiques (CCS-TMS)	Aucune information disponible.	<ul style="list-style-type: none"> • Le Comité a été annulé. (Santé Canada, 2011a)
Comité consultatif scientifique sur les thérapies neurologiques (CCS-TN)	Aucune information disponible.	<ul style="list-style-type: none"> • Le Comité a été annulé. (Santé Canada, 2011a)
Groupe consultatif d'experts sur l'Avastin ^{MC}	Le GCE sur l'Avastin ^{MC} a été organisé en 2011 par la DPBTG pour conseiller cette dernière relativement à l'analyse des risques et des avantages associés à l'utilisation d'Avastin ^{MC} (un anticorps humanisé) dans le traitement des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-négatif et relativement à l'association d'Avastin ^{MC} au paclitaxel (un médicament à base de plantes). (DPBTG, 211b) Le groupe devait commenter et examiner les informations sur le produit et fournir un rapport de ses conclusions à la DPBTG à la suite d'une seule réunion.	<ul style="list-style-type: none"> • Le 15 mars 2011, le groupe a convenu par téléconférence de discuter de la documentation sur Avastin^{MC} fournie par la DPBTG et le fabricant, examiner les données et présenter des conclusions et des recommandations sur les questions soulevées par la DPBTG. (DPBTG, 2011b) • Le 29 avril, le groupe a soumis ses conclusions dans un rapport indiquant qu'Avastin^{MC} présentait des problèmes fondamentaux d'efficacité qui le rendaient inapproprié comme traitement en première intention ou en seconde intention en dépit de toute monographie potentielle du produit. (DPBTG, 2011b) • Dans un avis pour les professionnels de la santé publié le 29 novembre 2011, Santé Canada informe les professionnels de la santé au sujet d'une décision de suspendre l'avis de conformité avec conditions (AC-C) pour Avastin^{MC} utilisé en association avec le paclitaxel dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Cette mesure n'a pas d'effet sur les autres utilisations approuvées d'Avastin^{MC} pour le traitement d'autres types de cancers. Avastin^{MC} fait encore partie de la liste des produits actifs de la Base de données sur les produits pharmaceutiques.

Tableau 15 : Comités consultatifs associés au Programme des produits biologiques

Nom	Description/mandat	Activités documentées
Groupe consultatif d'experts sur l'insuline	Le GCE sur l'insuline a été organisé en 2008 à la demande de la DPBTG pour discuter des questions relatives à la préparation de l'insuline telles que les connaissances, la disponibilité et l'étiquetage. (DPBTG, 2010e) La DPBTG a soulevé plusieurs questions au groupe sur une grande variété de sujets incluant l'utilisation de l'insuline animale, les pratiques cliniques, les besoins et les lacunes en recherche, les effets secondaires, les effets indésirables et le développement de l'immunogénicité.	<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe s'est réuni le 30 octobre 2008 et a assisté à des présentations de la DPBTG, la DPSC, de l'Insulin Dependent Diabetes Trust International et de l'Association canadienne du diabète. Le groupe a ensuite discuté des questions soulevées par la DPBTG concernant l'insuline. (DPBTG, 2008) • Le groupe a produit un rapport incluant des commentaires et 20 recommandations concernant chacune des questions de la DPBTG, lequel a été publié avec les réponses de Santé Canada sur le site Web de Santé Canada. (DPBTG, 2010e) Certaines réponses de Santé Canada proposent des mesures spécifiques pour mettre en œuvre les recommandations. • Certains éléments attestent que Santé Canada a donné suite aux mesures suggérées en ce qui a trait aux communications. Par exemple, Santé Canada a publié le rapport du groupe sur son site Web, a élaboré un document « Votre santé et vous » sur le diabète de type 2 et la prise de poids liée à l'insuline (Santé Canada, 2011b) et a publié un autre document « Votre santé et vous » sur les produits d'insuline, qui contient une déclaration recommandée par le groupe sur le manque de connaissances concernant l'hypoglycémie. (Santé Canada, 2010)
Groupe consultatif d'experts sur Prochymal	Le GCE sur Prochymal a été organisé en 2012 par la DPBTG pour conseiller cette dernière relativement aux risques et aux avantages d'une nouvelle thérapie de cellules souches mésenchymateuses appelée Prochymal. (DPBTG, 2012b) La présentation de drogue nouvelle pour Prochymal a reçu un avis de conformité avec conditions à la suite de l'évaluation de priorité (incluant une évaluation par le groupe).	<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe a examiné le matériel avant de convoquer une réunion d'une journée complète à Ottawa, le 16 janvier 2012, lors de laquelle ils ont discuté des évaluations de Santé Canada et des présentations de l'industrie sur l'information concernant les essais cliniques. (DPBTG, 2012b) Le groupe a ensuite formulé des avis et des recommandations à la DPBTG sur un groupe de questions prédéfinies concernant la pertinence des données, l'innocuité et les risques, et les considérations pour un étiquetage adéquat et l'utilisation appropriée des traitements. Les recommandations portaient sur la pertinence des données dans l'évaluation de l'efficacité de Prochymal, la période de traitement appropriée, les groupes d'âge adéquats dans la population pédiatrique, le dosage et l'administration, les effets à long terme, l'étiquetage et d'autres considérations concernant l'innocuité. (DPBTG, 2012b) La décision réglementaire finale a été laissée à la discrétion de la DPBTG. • Les recommandations du groupe ont été incluses dans les conditions à remplir par le fabricant dans le cadre de l'avis de conformité avec conditions. (Santé Canada, 2012c)

Tableau 15 : Comités consultatifs associés au Programme des produits biologiques

Nom	Description/mandat	Activités documentées
Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang	Le CCE sur la réglementation du sang conseille la DPBTG quant aux questions concernant la gestion des risques au sein du système national d'approvisionnement en sang pour ce qui est du sang, des produits dérivés du sang et des produits sanguins. Les membres du comité fournissent une expertise en tant que professionnels de la santé et autres experts. (DPBTG, 2012a)	<ul style="list-style-type: none"> • Des documents faisant état de six réunions étaient disponibles et portaient sur les activités du comité pour la période s'étendant du mois d'avril 2008 au mois de septembre 2012. • Le comité émettait, de façon annuelle, des opinions et des avis sur les rapports de surveillance de l'APSC sur le VIH et le sida au Canada. (DPBTG, 2009c, 2010d) • Le comité a aussi conseillé Santé Canada quant au développement de la surveillance des CTO. (DPBTG, 2009d) • Après avoir longuement discuté des questions relatives aux ressources de plasma, un représentant du comité a contacté la Société canadienne du sang et Héma-Québec pour établir des procédures de sécurité en matière de produits dérivés du sang spécifiques. (DPBTG, 2009d) • Le comité a discuté et appuyé l'utilisation d'un nouveau modèle de dotation au sein de la SCS. (DPBTG, 2010c) • En 2010, une réunion conjointe des CCE sur les CTO et la réglementation du sang a été tenue. (DPBTG, 2010c) Les deux comités ont convenu de continuer à ne pas recommander de changements concernant les critères de sélection des donneurs de CTO, mais ont recommandé de recueillir certains types de données afin d'étudier la question de manière significative dans le futur. • Le comité a fourni des réponses et des conseils à Santé Canada quant aux stratégies de gestion des risques pour la nouvelle infection apparentée à la leucémie XMRV et a demandé des mises à jour continues de la situation. (DPBTG, 2010d, 2011a)
Comité consultatif d'experts sur les cellules, les tissus et les organes	Le CCE sur les cellules, les tissus et les organes conseille la DPBTG quant aux questions concernant l'innocuité, la qualité et l'efficacité des cellules, des tissus et des organes destinés à la transplantation. (Santé Canada, 2012d) Le comité bénéficie, entre autres, de l'expertise de professionnels de la santé, laquelle peut s'avérer pertinente aux activités d'évaluation des risques et des avantages et de gestion des risques.	<ul style="list-style-type: none"> • La première réunion du CCE-CTO a eu lieu le 15 septembre 2005. Des documents faisant état de trois réunions et quatre téléconférences étaient disponibles et portaient sur les activités du comité pour la période s'étendant du mois de mai 2008 au mois de février 2012. • À la suite de plusieurs réunions pour examiner les questions et les commentaires concernant la réglementation des CTO, le comité devait fournir un rapport à Santé Canada faisant état des recommandations relatives aux modifications à apporter à la réglementation des CTO en 2009. (DPBTG, 2009a) • En juin 2009, le comité a finalisé un document d'orientation pour les établissements de CTO incluant une série de recommandations relatives aux modifications et clarifications à apporter, et a prodigué des conseils quant à la mise en œuvre d'un cadre de surveillance des CTO. (DPBTG, 2009b) • En 2010, une réunion conjointe des CCE sur les CTO et la réglementation du sang a été tenue. (DPBTG, 2010c) Les deux comités ont convenu de continuer à ne pas recommander de changements concernant les critères de sélection des donneurs de CTO, mais ont recommandé de recueillir certains types de données afin d'étudier la question de manière significative dans le futur.

Tableau 16 : Temps d'exécution des activités d'évaluation des signaux des produits biologiques (2005-2012)

Activités d'évaluation des signaux	Temps d'exécution
Nombre d'évaluations des signaux réalisées	113
Délai médian entre la réception et l'attribution des signaux, en jours ouvrables	14 jours
Délai moyen entre la réception et l'attribution des signaux, en jours ouvrables	70 jours
Réalisées à l'intérieur de 130 jours ouvrables, avant avril 2007	S.O.
Réalisées à l'intérieur de 130 jours ouvrables, après avril 2007	92 %
Évaluations de priorité faible réalisées dans les 200 jours ouvrables, après avril 2007	97 %
Évaluations de priorité moyenne réalisées dans les 130 jours ouvrables, après avril 2007	99 %
Évaluations de priorité élevée réalisées dans les 80 jours ouvrables, après avril 2007	100 %
Délai médian de traitement en jours ouvrables, avant avril 2007	S.O.
Délai médian de traitement en jours ouvrables, après avril 2007	46 jours
Délai moyen de traitement en jours ouvrables, avant avril 2007	S.O.
Délai moyen de traitement en jours ouvrables, après avril 2007	70 jours

Tableau 17 : Participation de la DGPSA aux activités et forums internationaux

Activité/forum	Description
American Association of Tissue Banks	Ce groupe publie des normes, accrédite des banques de tissus à l'échelle internationale, interagit avec les organismes de réglementations et organise des réunions éducatives ainsi que des formations. La DPBTG est un membre du Comité des normes responsable de l'élaboration des normes, incluant la 13 ^e édition des normes de l'American Association of Tissue Banks (AATB), publiée en mars 2012.
Coopération économique de la zone Asie-Pacifique (APEC) par le biais du Comité directeur sur l'harmonisation de la réglementation (CDHR)	La DPT préside le CDHR qui a comme mandat de promouvoir l'harmonisation et de cerner les projets de plus grande valeur en partenariat avec le centre d'harmonisation de l'APEC, d'autres initiatives d'harmonisation, des organisations de formation et des intervenants internationaux tels que l'OMS. En 2011, les ministres de l'APEC ont approuvé la mise en œuvre d'un cadre stratégique de convergence réglementaire des produits médicaux d'ici 2020. Santé Canada préside actuellement le groupe de travail sur les sciences de la vie de l'APEC.
Groupe de travail de l'inspecteur des BPC de l'APEC	L'Inspectorat prend part à ce groupe qui a pour mandat de promouvoir l'harmonisation des BPC et de favoriser le réseautage ainsi que le partage des meilleures pratiques avec des collègues internationaux. Le groupe appuie aussi la mise en œuvre de cadres de réglementation dans les pays dont les systèmes de réglementation sont moins développés.
African Medicines Registration Harmonization (AMRH)	L'AMRH appuie les pays africains dans l'harmonisation de l'enregistrement des médicaments et l'abrègement du temps d'enregistrement des médicaments essentiels prioritaires. Les partenaires de l'organisation aident les Communautés économiques régionales africaines dans l'élaboration de soumissions de projets pour l'harmonisation de l'enregistrement des médicaments. La première réunion des intervenants s'est déroulée le 28 mars 2012, en Tanzanie.
Initiative canadienne pour un vaccin contre le VIH (ICVV)	Il s'agit d'une initiative de cinq ans qui vise la collaboration entre le gouvernement du Canada et la Bill & Melinda Gates Foundation. Par le biais de cette initiative, la DPBTG offre des formations aux nouvelles autorités réglementaires nationales (ARN) des pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire pour renforcer les cadres de réglementation liés aux essais cliniques et aux autorisations de mise en marché des vaccins. Les initiatives ci-dessous sont soutenues par l'ICVV.
a. Forum africain de réglementation des vaccins	La DPBTG prend part à ce forum qui fournit des conseils spécialisés aux organismes de réglementation quant à l'évaluation des vaccins. Ce forum appuie la prise de décision concernant les autorisations d'essais cliniques, l'évaluation des dossiers d'enregistrement et d'autres questions relatives à l'évaluation des vaccins.
b. Programme de mentorat sur le renforcement des capacités réglementaires de l'ICVV	Ce programme de mentorat a pour objectif d'offrir aux ARN des occasions d'apprentissage individuelles pour renforcer leurs capacités réglementaires quant aux produits biologiques et aux vaccins. En 2012, la DPBTG a créé un programme de mentorat avec le Malawi dans le cadre du Programme.
c. Réseau des autorités de réglementation des vaccins des pays en développement	La DPBTG prend part à ce réseau qui a pour objectif de promouvoir le renforcement des capacités réglementaires des ARN par le biais de connaissances spécialisées et d'échanges d'informations sur l'évaluation des soumissions et des données d'essais cliniques.
d. Deuxième congrès international sur la pharmacologie des vaccins	La DPBTG a participé à ce congrès en collaboration avec les pays de l'OPS (VacciPharma 2012) pour discuter de l'utilisation des vaccins prophylactiques en lien avec le VIH.
Consortium des chefs d'organismes de réglementation	Le Consortium des chefs d'organismes de réglementation, qui regroupe la TGA, Swissmedic et la Health Sciences Authority de Singapour, a pour objectif de maximiser l'expertise et les connaissances ainsi que de cerner les possibilités de partage du travail. Le groupe a élaboré un plan d'action pour les médicaments génériques et a créé un modèle et un processus normalisés pour partager les demandes en attente et déterminer les demandes communes. Des efforts sont actuellement déployés afin que les organismes partenaires travaillent de concert dans l'évaluation des RPPV.
Forum international de réglementation sur les médicaments contrefaits (FIRMC)	Santé Canada prend part au FIRMC qui est un forum informel de partage d'information où les experts peuvent partager leurs expériences à propos de questions opérationnelles importantes telles que l'interception et l'analyse des produits thérapeutiques contrefaits. Le forum se tient deux fois par année.
Groupe international des organismes de réglementation des médicaments génériques (GIORMG)	Santé Canada prend part au GIORMG qui est un forum où les organismes de réglementation peuvent explorer les possibilités de collaboration dans le domaine des médicaments génériques telles que le partage du travail et une meilleure harmonisation de la réglementation. Au moins deux réunions ont eu lieu et ont mené à un consensus sur les buts, les objectifs et les domaines prioritaires de la collaboration.

Tableau 17 : Participation de la DGPSA aux activités et forums internationaux

Activité/forum	Description
Forum international de réglementation	Il s'agit d'un forum annuel dont l'objectif est de contribuer au développement et à la collaboration de l'Afrique et l'Asie dans les Amériques. Le quatrième Forum international de réglementation devait se dérouler à Ottawa, du 24 au 28 septembre 2012, et accueillir une centaine de participants de plus de 40 pays.
Réseau de l'OMCL	Les laboratoires de l'Inspectorat prennent part à ce réseau. Des réunions annuelles permettent aux gestionnaires de laboratoires de contrôle des médicaments d'Europe, d'Australie et du Canada d'échanger sur les meilleures pratiques et sur les sujets d'intérêt.
Organisation panaméricaine de la santé (OPS)	L'OPS a demandé à ce que la DGPSA fasse l'objet d'une évaluation réglementaire par l'OMS/OPS dans le cadre de la résolution du Conseil directeur de l'OPS pour le renforcement des autorités nationales de réglementation. Cette évaluation permettrait à Santé Canada de servir de modèle pour les autres organismes dans l'hémisphère et d'améliorer ses propres programmes de réglementation (le programme de vaccins de la DPBTG a déjà été qualifié).
Coopération du Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (RPHRP)	Ce réseau appuie les processus d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les Amériques. La DPT prend part au comité directeur et la DPBTG prend part à deux groupes du RPHRP (produits biotechnologiques et vaccins), lesquels ont établi des lignes directrices internationales sur ces sujets.
Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) et la collaboration spéciale PIC/S-ARM	Le PIC/S a plusieurs objectifs, incluant : <ul style="list-style-type: none"> - faciliter le réseautage et la collaboration entre les autorités de réglementation participantes; - maintenir la confiance mutuelle; - promouvoir l'assurance de la qualité des inspections; - fournir un cadre pour tous les échanges nécessaires de renseignements et d'expériences dans le domaine des BPF et des autres domaines connexes; - coordonner la formation mutuelle des inspecteurs des BPF; - améliorer l'harmonisation des normes et des procédures techniques relatives aux BPF dans un objectif d'harmonisation mondiale. La DGPSA prend part à plusieurs groupes de travail du PIC/S. De plus, Santé Canada prend actuellement part à une collaboration spéciale dans le but d'évaluer la faisabilité d'une collaboration plus étroite avec le Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme (PIC/S) dans un programme conjoint d'évaluation pour les pays désirant se joindre au programme de l'ARM et au PIC/S. Au cours de l'exercice actuel, certains représentants du PIC/S travailleront de concert avec un agent de l'ARM avec le DMV en tant qu'évaluation pilote de cette éventuelle collaboration. L'équipe d'évaluateurs est composée de la République tchèque en tant que responsable, de la Suisse et de Santé Canada.
Organisation internationale de normalisation	La DGPSA a participé à l'élaboration du comité ISO-TC215 dont l'objectif est de permettre un partage ouvert et gratuit des données internationales concernant la sécurité, promouvoir l'interopérabilité entre les systèmes indépendants et assurer la compatibilité et la cohérence des renseignements et des données liés à la santé. La DPSC prend part au TC215 par le biais du groupe de travail numéro 6 sur les affaires pharmaceutiques et médicales, en lien avec l'informatique de la santé.
Téléconférence à quatre voies sur la pharmacovigilance	La DGPSA prend part à une téléconférence à quatre voies sur la pharmacovigilance qui a débuté en 1998 et est composée de la DPSC et la DGPSA, du Centre for Drug Evaluation and Research de la FDA, de l'Unité nationale des effets indésirables des médicaments de la TGA, de Medsafe de la Nouvelle-Zélande et de la Health Sciences Authority de Singapour. La téléconférence sert de forum d'échange et de discussion sur la surveillance des produits de santé et promeut la coordination des efforts de pharmacovigilance entre les organismes de réglementation en les sensibilisant aux nouvelles questions liées à la sécurité. La réunion se déroule tous les deux mois et les organismes assument la présidence à tour de rôle.
Coopération avec l'OMS à la normalisation et l'évaluation des produits biologiques	La DPBTG a coopéré avec l'OMS à la normalisation et l'évaluation des produits biologiques, y compris dans les secteurs clés des vaccins et les vaccins contre le VIH et le sida. Les activités incluent d'offrir des avis et de l'assistance technique pour élaborer des normes de réglementation concernant les produits biologiques, d'appuyer le programme de préqualification de l'OMS et de mettre en œuvre les lignes directrices de l'OMS en pratique réglementaire.
Programme international de pharmacovigilance de l'OMS	L'objectif du programme est de renforcer la collaboration entre les organismes de réglementation par le biais de discussions et du partage de l'information. Les forums permettent à Santé Canada de partager son expertise liée à la pharmacovigilance afin d'aider les autres pays à développer des programmes de pharmacovigilance. Dans le cadre de sa participation au forum, Santé Canada verse les déclarations d'effets indésirables dans la base de données Vigibase de l'OMS.
CIOMS de l'OMS	Le CIOMS a pour objectif d'améliorer la méthodologie et la normalisation dans le domaine de la science biomédicale (ex. : l'atténuation des risques). Les rapports produits par le CIOS sont à la base de plusieurs documents d'orientation internationaux sur l'évaluation et la surveillance des produits de santé. La DPSC prend part à plusieurs groupes de travail.

Tableau 17 : Participation de la DGPSA aux activités et forums internationaux

Activité/forum	Description
Programme de préqualification des produits pharmaceutiques de l'OMS	Ce programme évalue les soumissions pharmaceutiques présentées aux expressions d'intérêts de l'OMS. Ces évaluations assurent la qualité des médicaments achetés par les organismes de financement de l'ONU qui seront envoyés aux pays admissibles, et contribuent à l'objectif de l'ONU de traiter les maladies les plus répandues dans les pays où l'accès à des médicaments de qualité est limité. Jusqu'à six sessions d'évaluation se déroulent chaque année.
Groupe de travail international de lutte contre la contrefaçon des produits médicaux	Le Groupe de travail international de lutte contre la contrefaçon des produits médicaux a pour objectif de déterminer les mesures appropriées à prendre concernant la disponibilité de produits médicaux contrefaits.
Conférence sur la conformité proactive aux BPC de ExL Pharma	Cette conférence de trois jours ayant eu lieu à Arlington, en Virginie, a fourni une occasion de former les intervenants internationaux sur les exigences réglementaires du Canada en matière d'essais cliniques et de faire du réseautage avec les organismes de réglementation internationaux.

Données sur les retraits

Afin d'extrapoler les données sur les retraits de produits du marché, le consultant a compilé des renseignements sur les retraits à partir de la liste de retrait de marché des médicaments en ligne. L'analyse comprend des données allant jusqu'au 23 août 2012 inclusivement. Un tableau énumérant tous les retraits ainsi relevés a été distribué à la DPT et la DPBTG en leur demandant d'identifier ceux liés respectivement aux médicaments pharmaceutiques à usage humain et aux produits biologiques. L'analyse exclut 181 retraits parmi ceux initialement relevés pour les raisons suivantes : 106 retraits concernaient des produits que la DPT ne pouvait pas identifier, souvent car ils n'avaient pas de numéro d'autorisation de mise en marché, 40 retraits concernaient des produits de santé qui contenaient des ingrédients pharmaceutiques et 35 retraits concernaient des produits qui ne pouvaient pas être identifiés avec certitude par la DPT comme étant un produit pharmaceutique ou un produit de santé naturel. Au total, 666 avis de retrait pour des médicaments pharmaceutiques et des produits biologiques (31 avis) ont été inclus dans l'analyse. Compte tenu des étapes requises pour réaliser cette analyse, celle-ci n'a pas été mise à jour pour inclure l'année 2012 en entier.

Tableau 18 : Listes de retrait de marché des médicaments, par année et classification des risques (2005-2012)

Année*	Type I			Type II			Type III			Autre/non spécifié**			Total		
	Total	Bio.	Pharm.	Total	Bio.	Pharm.	Total	Bio.	Pharm.	Total	Bio.	Pharm.	Total	Bio.	Pharm.
2005	11	0	11	12	0	12	33	2	31	7	0	7	63	2	61
2006	11	1	10	53	0	53	17	0	17	4	0	4	85	1	84
2007	4	0	4	10	3	7	15	0	15	3	0	3	32	3	29
2008	13	5	8	37	1	36	20	0	20	1	0	1	71	6	65
2009	5	0	5	57	1	56	29	1	28	0	0	0	91	2	89
2010	7	0	7	63	6	57	34	2	32	6	0	6	110	8	102
2011	17	0	17	71	4	67	52	2	50	0	0	0	140	6	134
2012	3	0	3	51	3	48	19	0	19	0	0	0	73	3	70
Non spécifié	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Total	71	6	65	355	18	337	219	7	212	21	0	21	666	31	635

Source : (Inspectorat, 2012b). Les données pour 2012 datent du 23 août 2012.

Notes : Le tableau exclut les cas suivants : 106 retraits du marché concernant des produits que la DPT ne pouvait pas identifier, souvent car ils n'avaient pas de numéro d'autorisation de mise en marché, 40 retraits concernant des PSN qui contenaient des ingrédients pharmaceutiques et 35 retraits concernant des produits qui ne pouvaient pas être identifiés avec certitude par la DPT comme étant un produit pharmaceutique ou un PSN.

*Un retrait du marché est inclus dans une année donnée si la date de début du retrait se situe dans cette année.

**Ce champ inclut des cas catégorisés par l'Inspectorat comme : S.O., un risque inacceptable pour la santé, une ordonnance de retrait du marché émise par Santé Canada ou laissés blancs.

Tableau 19 : Taux de déclarations d'effets indésirables graves par rapport à toutes les déclarations (données publiques, 1999-2012)

Année	Anodins		Graves		Total
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
1999	2 628	47,0 %	2 960	53,0 %	5 588
2000	3 251	45,7 %	3 862	54,3 %	7 113
2001	1 976	27,2 %	5 292	72,8 %	7 268
2002	2 561	30,5 %	5 828	69,5 %	8 389
2003	2 605	29,0 %	6 392	71,0 %	8 997
2004	3 184	31,6 %	6 904	68,4 %	10 088
2005	3 134	30,5 %	7 147	69,5 %	10 281
2006	3 454	33,0 %	7 007	67,0 %	10 461
2007	4 169	33,6 %	8 227	66,4 %	12 396
2008	4 918	31,6 %	10 646	68,4 %	15 564
2009	5 210	28,0 %	13 414	72,0 %	18 624
2010	6 604	29,7 %	15 631	70,3 %	22 235
2011	8 064	28,1 %	20 595	71,9 %	28 659
2012	2 286	26,6 %	6 313	73,4 %	8 599
Total	54 044	31,0 %	120 218	69,0 %	174 262

Source : (DPSC, 2012a)

Les données pour 2012 datent du 30 juin 2012.

Tableau 20 : Médicaments inactivés par le fabricant par mesure de sécurité

Nom de marque	Principe actif	Annexe
Anzemet/Anzemet Injection	Mésylate de dolasétron	F
Apo-Phénylbutazone	Phénylbutazone	F
Apo-Thioridazine/Dom Thioridazine/Novo-Rizadine/PMS-Thioridazine/Thioridazine	Chlorhydrate de thioridazine	F
Apo-Sibutramine/Meridia	Chlorhydrate de sibutramine	F
BCI Pravastatin/Riva-Pravastatin	Pravastatine sodique	F
Bextra	Valdécoxib	F
Climacteron Injection	Benzoate d'estradiol, diénanthate d'oestradiol, énanthate de testostérone	G (LRCDAS IV)
Darvon-N	Dextropropoxyphène	Stupéfiant (LRCDAS I)
Depakene	Acide valproïque	F
Fluotic	Fluorure de sodium	F
Fucidin	Fusidate de sodium	F
Levo-T	Lévothyroxine sodique	F
Palladone XL	Chlorhydrate d'hydromorphone	Stupéfiant (LRCDAS I)
Permax/Shire-Pergolide	Mésylate de pergolide	F
Prexige	Lumiracoxib	F
Raptiva	Efalizumab	D, F
Thelin	Sitaxsentan de sodium	F
Vioxx	Rofécoxib	F
Xigris	Drotrecogine alfa	D, F
Zelnorm	Maléate de tégasérod	F

(Source : Santé Canada, 2013)

Liste de références pour l'Annexe C – Tableaux de données supplémentaires

- Antima Group, & TNS Canada. (2007). Underutilization of the Adverse Reaction Reporting System : Final report. Consulté le 11 octobre 2012. Sur Internet <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/385-06/sommaire.pdf> (résumé en français)
Rapport complet : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/385-06/report.pdf> (en anglais seulement)
- Centre de recherche Décima. (2004). Sondage sur l'opinion du public quant aux enjeux principaux liés à la surveillance des produits de santé commercialisés au Canada, 2004. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/index-fra.php>
- Centre de recherche Décima. (2006). Sondage d'opinion publique sur les principaux enjeux relatifs à la surveillance des produits de santé commercialisés au Canada (2006), rapport final.
A : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2008/417-05-e/report.pdf>
F : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2008/417-05-f/rappor.pdf>
- CSPASST. (2012). Délibérations du Comité sénatorial permanent des Affaires sociales, des sciences et de la technologie. Fascicule n° 16 - Huitième et neuvième réunions concernant : L'étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada (9 et 10 mai 2012).
En anglais, on devrait plutôt lire : Proceedings of the Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology. Issue No. 16 - Eighth and ninth meetings on: Study on prescription pharmaceuticals in Canada. <http://www.parl.gc.ca/content/sen/committee/411/SOCI/pdf/16issue.pdf> (bilingue)

- DPBTG. *Groupe consultatif d'experts sur l'insuline - Compte rendu de réunion - 2008-10-30*, 2008. Consulté le 17 août 2012. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/sci-consult/insulin/rm-crr-20081030-eng.php>. Hyperlien ne fonctionne plus.
- DPBTG. (2009a). Comité consultatif d'experts sur les cellules, les tissus et les organes - Compte rendu (Téléconférence), 9 février 2009.
- DPBTG. (2009b). Comité consultatif d'experts sur les cellules, les tissus et les organes - Compte rendu (Téléconférence), 17 juin 2009.
- DPBTG. (2009c). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang - Compte rendu - 2009-05-27.
- DPBTG. (2009d). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang - Compte rendu - 2009-07-27.
- DPBTG. (2010a). Rapport annuel du rendement des présentations de drogue.
- DPBTG. (2010b). Comité consultatif d'experts sur les cellules, les tissus et les organes - Compte rendu - 2010-11-18.
- DPBTG. (2010c). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang - Compte rendu - 2010-03-22.
- DPBTG. (2010d). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang - Compte rendu - 2010-11-18. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/com/eacbr-ccers/_meet-reunion/mm-crr_2010-11-18-fra.php.
- DPBTG. (2010e). Réponses de Santé Canada aux recommandations du groupe consultatif d'experts sur l'insuline. Consulté le 17 août 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/sci-consult/insulin/rec-eng.php>. Hyperlien ne fonctionne plus.
- DPBTG. (2011a). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang - Compte rendu - 2011-09-29. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/com/eacbr-ccers/_meet-reunion/mm-crr_2011-09-29-fra.php
- DPBTG. (2011b). Rapport du Groupe consultatif d'experts sur l'utilisation d'Avastin™ dans le traitement du cancer du sein métastatique. Consulté le 17 août 2012. Sur Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/sci-consult/avastin/report-rapport-eng.php> Hyperlien ne fonctionne plus.
- DPBTG. (2012a). Comité consultatif d'experts sur la réglementation du sang.
- DPBTG. (2012b). Rapport du groupe consultatif d'experts sur Prochymal®. Consulté le 17 août 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/sci-consult/prochymal/report-rapport-fra.php>
- DPSC. (2006). Mandat du Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé (CCE-VPS).
- DPSC. (2008). Rapport sommaire de réunion - Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé - 21 et 22 février 2008. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advise-consult/eacvhp-ccevps/meet-reunion/feb-fev-08-fra.php>
- DPSC. (2011). Rapport sommaire de réunion - Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé (CCE-VPS) - 31 mai, 1^{er} et 2 juin 2011. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advise-consult/eacvhp-ccevps/meet-reunion/jun-juin-11-fra.php>
- DPSC. (2012a). Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance [2012]. Consulté le 27 août 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-fra.php>
- DPSC. (2012b). MHPD performance standards.

- DPSC. (2013). MPMDB activity signal tracking (2006-12) (tableau Excel) (reçu en février 2013).
- DPT. (2003). Scientific Advisory Committee on Human Reproductive Therapies (SAC-HRT) Terms of Reference.
- DPT. (2008a). Rapport annuel du rendement des présentations de drogue de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), 2008.
- DPT. (2008b). Rapport annuel du rendement des présentations de drogue de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), 2008.
- DPT. (2010a). Rapport annuel du rendement des présentations de drogue de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), 2010. Consulté le 31 août 2012. Sur Internet http://www.jptcp.com/files/tpd_dpt_annuel_annuel_10_eng.pdf
Hyperlien en français demeure introuvable.
- DPT. (2010b). Comité consultatif scientifique sur les thérapies oncologiques : Attributions. Consulté le 26 septembre 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/activit/sci-com/onco/sacot_tor_ccsto_att-fra.pdf
- DPT. (2010c). Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies : Attributions. Consulté le 28 septembre 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/activit/sci-com/resp_allerg/sacrat_tor_ccstrta_att-fra.pdf
- DPT. (2011). Oncothérapies - Comités consultatifs d'experts/scientifiques. Consulté le 21 août 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/onco/index-fra.php>
- DPT. (2012). Thérapies respiratoires et le traitement des allergies - Comités consultatifs d'experts / scientifiques. Consulté le 21 août 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/resp_allerg/index-fra.php
- EnviroNics Research Group. (2007). Adverse Reaction Reporting - Survey with Health Professionals [Sondage des professionnels de la santé - Déclaration des effets indésirables]. Consulté le 11 octobre 2012. Sur Internet <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/summary.pdf> (Executive summary / En anglais seulement)
Final report : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/report.pdf> (en anglais seulement)
Résumé du rapport (en français) : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2007/432-06/sommaire.pdf>
- Inspectorat. (2004a). A2.10 PMRC - Drug Inspections performance report (2003-04, au 31 mars).
- Inspectorat. (2004b). Inspectorate performance report (2003-04, sur une base annuelle) (V5) (NOTE : ne fait pas double emploi).
- Inspectorat. (2006). A2.10 PMRC - Drug Inspections performance report (2005-06, au 31 mars) (Final, v2).
- Inspectorat. (2007). Inspectorate performance report (2006-07, au 31 mars).
- Inspectorat. (2008). Inspectorate performance report (2007-08).
- Inspectorat. (2009). Inspectorate performance report (2008-09) (V8).
- Inspectorat. (2010a). B1.5 Regional Border Integrity Unit performance report (2009-10) (tableau Excel).
- Inspectorat. (2010b). Inspectorate performance report (2009-10).

- Inspectorat. (2011). B1.5 Regional Border Integrity Unit performance report (2010-11) (tableau Excel).
- Inspectorat. (2012a). B1.5 Regional Border Integrity Unit performance report (2011-2012) (tableau Excel).
- Inspectorat. (2012b). Listes de retrait de marché des médicaments et des instruments médicaux (August 2012). Consulté le 21 août 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/_list/index-eng.php
Hyperlien ne fonctionne plus.
- Nanos Research. (2007). Results of 2007 drug safety survey of Canadians.
- Nanos Research. (2010). Results of 2010 drug safety survey of Canadians.
- Phoenix Strategic Perspectives Inc. (2011). Canadians' Awareness of Health and Safety Issues Related to Consumer Products [L'innocuité des produits de consommation, de santé et alimentaires] (HC POR 10-09). <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/047-10/report.pdf> (en anglais / quelques portions en français)
Sommaire en français : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/047-10/sommaire.pdf>
- Santé Canada. (2006). Traitements métaboliques et endocriniens - mandat. Consulté le 4 avril 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sacmet_tor_ccstme_att-eng.pdf
Hyperlien ne fonctionne plus.
- Santé Canada. (2007). Comité consultatif d'experts sur le Programme d'accès spécial : mandat.
- Santé Canada. (2010). Votre santé et vous - Les produits d'insuline [Santé Canada, 2010]. Consulté le 29 octobre 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/insul-fra.php>
- Santé Canada. (2011a). Completed or Dormant Scientific Advisory Bodies (2011). Consulté le 19 mars 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/sab_ocs_comm_list-eng.php
Le titre est différent : Completed or Active - Scientific Advisory Bodies.
Et, la date est... 2012.
En français :
Complété ou actif - Organismes consultatifs scientifique
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/sab_ocs_comm_list-fra.php
- Santé Canada. (2011b). Votre santé et vous - Diabète de type 2 et prise de poids liée à l'insuline [Santé Canada, 2011]. Consulté le 29 octobre 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/insul-gain-fra.php>
- Santé Canada. (2011c). Performance measurement and evaluation plan for the proposed fees in respect of Human Drugs and Medical Devices Regulations (version 8).
- Santé Canada. (2012a). Completed or Dormant Scientific Advisory Bodies (2012). Consulté le 18 octobre 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/sab_ocs_comm_list-eng.php
Le titre est différent : Completed or Active - Scientific Advisory Bodies.
En français :
Complété ou actif - Organismes consultatifs scientifiques
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-com/sab_ocs_comm_list-fra.php
- Santé Canada. (2012b). Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP). Santé Canada. Liste des ressources. Consulté le 4 octobre 2012. Sur Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peac-cceip/index-fra.php>

Santé Canada. (2012c). Prochymal : Avis de conformité avec conditions - Avis d'admissibilité. Consulté le 29 octobre 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/prochymal_qn_aa_150026-fra.php

Santé Canada. (2012d). Groupes consultatifs d'experts/scientifiques - Médicaments et produits de santé - Santé Canada. Consulté le 18 octobre 2012. Sur Internet http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/sab_ocs_pan_gr_list-fra.php

Santé Canada. (2013). Drugs removed from the market for safety reasons, 2004-2012, extraction de données.