

» DU LABORATOIRE À LA PHARMACIE : LE PROCESSUS DE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Dans de précédents numéros de *Perspective sur les prescriptions*, il a été question du processus d'homologation des médicaments au Canada. Cette fois-ci, nous examinons les étapes de recherche et de développement nécessaires avant l'approbation d'un médicament par Santé Canada et sa mise en marché.

La recherche pharmaceutique est un secteur dont l'importance ne cesse de croître à l'échelle internationale, et les démarches imposées aux fabricants de médicaments pour étudier et tester les nouveaux produits sont longues et complexes. Dans la plupart des cas, le processus de développement n'aboutit pas. Il prend fin à un stade ou à un autre et le médicament n'arrive jamais sur le marché.

Découverte de médicament

À l'origine d'un nouveau médicament se trouve une nouvelle substance chimique ou biologique mise au point par des scientifiques et susceptible d'être utilisée dans le traitement d'une maladie ou affection. Bien que cela paraisse simple, les scientifiques examinent plusieurs milliers de composés avant d'en trouver un qui soit prometteur. La substance est testée sur des cultures de tissus et divers petits animaux en vue d'étudier leur réaction.

Si la substance, ou le médicament, agit de la manière escomptée et souhaitée, d'autres études sont entreprises. À cette étape, appelée développement préclinique, des essais additionnels sont effectués sur des animaux. Le produit est administré selon différentes quantités et pendant des périodes de durées variables dans le but de déterminer les effets, prévus et imprévus, et la dose qui les déclenche. Si le médicament ne cause aucun dommage sérieux et qu'il induit l'effet recherché, on passe à l'étape suivante : les essais cliniques¹.

Essais cliniques

Les essais cliniques ont pour objectif d'étudier la posologie, l'efficacité et l'innocuité du médicament chez l'humain. Les participants et résultats font l'objet d'un suivi rigoureux. Les essais cliniques sont menés par des médecins accompagnés d'une équipe de recherche. Ils se déroulent toujours en plusieurs phases, dans des conditions très contrôlées. Chaque phase vise à analyser un aspect particulier du médicament.

Financement de la recherche

Toute recherche nécessaire au développement de nouveaux médicaments est financée par un promoteur, en général un fabricant de produits pharmaceutiques de marque, mais ce n'est pas toujours le cas. Il arrive aussi qu'il s'agisse des chercheurs d'universités, hôpitaux ou organismes de recherche.

Au Canada, les essais cliniques doivent être dirigés par un médecin. Ils sont donc habituellement menés par l'intermédiaire d'un hôpital ou d'une université en partenariat avec la société pharmaceutique.

Peu importe qui effectue la recherche proprement dite, le médicament est fabriqué et mis en marché par une société pharmaceutique de marque.

Phase 1

Durant cette phase, les chercheurs tentent de déterminer si le médicament est sûr et si les gens le tolèrent. C'est à cette étape que le risque est le plus grand, puisque le produit est administré à des humains pour la toute première fois. Un petit nombre de participants en bonne santé est divisé en plusieurs groupes. Chacun d'eux prend le médicament selon différentes posologies et à différents moments. Les chercheurs établissent la dose sûre du médicament qui permet d'obtenir le résultat désiré, en plus de collecter les renseignements sur les effets secondaires ressentis par les participants.

Phase 2

Pendant la deuxième phase, on étudie l'efficacité du médicament dans le traitement d'une maladie ou affection particulière, en suivant la posologie et les fréquence définies au cours de la phase 1. En général, on fait appel à un groupe plus important de personnes qui souffrent de l'affection, mais qui n'ont pas d'autres problèmes de santé. Les chercheurs continuent de collecter les données sur la façon dont le médicament agit selon les différentes posologies et répertorient les effets secondaires courants.

Phase 3

En général, la phase 3 fait appel à un nombre de participants beaucoup plus grand que les autres phases et peut se dérouler à plusieurs endroits. Parfois, le médicament est comparé à d'autres produits ou traitements déjà utilisés. Si cette phase démontre l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament et une valeur supérieure aux risques, alors il est possible de déposer une « présentation de drogue nouvelle » auprès de Santé Canada pour obtenir l'autorisation de commercialiser le produit.

Phase 4

Il arrive qu'un médicament soit soumis à une quatrième phase d'essais cliniques après avoir été approuvé et mis en marché. Les chercheurs recueillent des renseignements supplémentaires sur les risques et avantages potentiels à long terme du médicament².

Qu'est-ce qu'une « étude comparative randomisée à double insu »?

Souvent, la phase 3 consiste à mener des études comparatives randomisées à double insu. Le fait qu'une étude est randomisée signifie que les participants sont répartis dans au moins deux groupes; l'un d'eux reçoit le médicament (le groupe expérimental) et l'autre reçoit un traitement qui existe déjà ou ne reçoit aucun traitement (le groupe témoin). Le fait d'être à double insu signifie que les participants ignorent à quel groupe ils appartiennent, tout comme les chercheurs, pendant la durée de l'essai. Ce type d'essai est considéré comme la règle d'or en matière de recherche médicale³.



Le rôle de Santé Canada

Pour protéger le public, tous les médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre destinés au marché canadien doivent être approuvés par Santé Canada avant d'être offerts à la vente. Le rôle de Santé Canada consiste à réglementer, évaluer et surveiller l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments (et d'autres produits). Cela comprend les médicaments biologiques et chimiques⁴.

En ce qui concerne les nouveaux médicaments en cours de développement, Santé Canada examine :

- Les demandes d'essais cliniques. Ces demandes comportent tous les détails de la recherche et des études précliniques, la posologie du médicament et des renseignements sur les chercheurs qui effectuent les essais. L'autorisation de mener des essais cliniques est délivrée si Santé Canada a l'assurance que le médicament est utilisé de façon appropriée, que les risques sont minimes et que les objectifs des essais seront probablement atteints. Santé Canada tient une base de données qui donne un aperçu des nombreux essais cliniques qui se déroulent au Canada⁵;
- Les présentations de nouveaux médicaments soumises par les fabricants de produits pharmaceutiques. Ces présentations indiquent les résultats des études précliniques et essais cliniques, ainsi que d'autres renseignements sur l'emballage et l'étiquetage du médicament, ses effets secondaires et ses allégations thérapeutiques. Même après avoir accordé son approbation, Santé Canada continue de surveiller le médicament. Les fabricants sont tenus de mettre à jour les renseignements concernant les effets indésirables (effets secondaires), questions d'innocuité, etc., qui surviennent alors que l'utilisation du médicament se répand⁶.

Après l'approbation du médicament

Obtenir l'approbation de Santé Canada ne constitue pas l'étape finale. Le fabricant de produits pharmaceutiques mène des campagnes d'information et marketing auprès des médecins, afin de les inciter à prescrire le nouveau médicament. Par exemple, si le médicament traite une affection pour laquelle il existe d'autres options, le fabricant doit convaincre les médecins que le nouveau traitement vaut la peine d'être essayé. Il fait également la promotion de son nouveau produit auprès des fournisseurs de régimes de remboursement des médicaments, comme GSC et les régimes provinciaux. Ceux-ci décident ou non d'inclure le médicament sur la liste des médicaments couverts.

Par ailleurs, le fabricant a l'obligation permanente de signaler tout effet indésirable à Santé Canada. Cela peut avoir des conséquences pour le médicament, même s'il est commercialisé depuis longtemps. Lisez la rubrique « Derrière le comptoir » pour en savoir plus sur le processus d'homologation des médicaments de Santé Canada.

Sources :

^{1,4,6} « Comment les médicaments sont examinés au Canada », Santé Canada, 2015, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs_examenfd-fra.php. Consulté le 12 novembre 2015.

² « Votre santé et vous : Les essais cliniques et l'innocuité des médicaments », Santé Canada, 2013, http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/clinical_trials-essais_cliniques-fra.php. Consulté le 12 novembre 2015. « Phases d'un essai clinique », Société canadienne du cancer, 2015, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/clinical-trials/phases-of-clinical-trials/?region=qc&p=1>. Consulté le 18 novembre 2015. « How drugs are approved in Canada », Consortium des centres canadiens pour la recherche clinique cognitive, <http://c5r.ca/how%20drugs%20are%20approved/>. Consulté le 13 novembre 2015.

³ « Phases d'un essai clinique », Société canadienne du cancer, 2015, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/clinical-trials/phases-of-clinical-trials/?region=qc&p=1>. Consulté le 18 novembre 2015.

⁵ « Votre santé et vous : Les essais cliniques et l'innocuité des médicaments », Santé Canada, 2013, http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/clinical_trials-essais_cliniques-fra.php. Consulté le 12 novembre 2015.

DERRIÈRE LE COMPTOIR

PROCESSUS D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE SANTÉ CANADA



Dans chaque numéro de *Perspective sur les prescriptions*, nous rencontrons un membre de notre équipe de pharmaciens et lui posons des questions sur un sujet d'actualité. Dans ce numéro, nous nous entretenons avec **Ned Pojskic**, chef de la stratégie pharmaceutique, au sujet de l'approbation des médicaments par Santé Canada.

PsP : Quels sont les éléments évalués par Santé Canada dans le processus d'approbation des nouveaux médicaments?

Ned : Lorsque Santé Canada examine les présentations de drogue nouvelle, elle évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament.

PsP : L'examen de Santé Canada porte-t-il aussi sur le coût prévu du nouveau médicament?

Ned : Non. L'organisme responsable de la réglementation des prix des médicaments de marque est le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Par ailleurs, quand GSC envisage l'ajout d'un produit à sa liste de médicaments couverts, le prix est un facteur dont elle tient compte. Nous devons être sûrs que le nouveau médicament offre une réelle valeur aux promoteurs de régime et aux membres du régime, par rapport aux thérapies qui existent déjà sur le marché.

PsP : Certains nouveaux médicaments sont approuvés avec conditions. Qu'est-ce que cela signifie?

Ned : Le fait d'autoriser l'utilisation d'un médicament par le public comporte toujours un risque. Par conséquent, Santé Canada peut délivrer un avis de conformité (AC) ou un avis de conformité avec conditions (AC-C). Dans le cas de l'AC-C, Santé Canada admet que les renseignements sur les avantages cliniques du médicament ne sont pas complets, mais elle ne veut pas retarder l'accès au médicament pour les patients. Cela arrive quand les avantages du produit dépassent les risques.

PsP : Pouvez-vous me donner un exemple?

Ned : Lorsqu'elle évalue des médicaments aux fins d'approbation, Santé Canada prend toujours en compte les besoins insatisfaits. Certains médicaments destinés au traitement du cancer sont donc un bon exemple. La possibilité d'obtenir des résultats immédiats pour les patients qui n'ont pas d'autres choix fait contrepoids à toutes les autres considérations.

PsP : Il arrive que des médicaments fassent l'objet d'un rappel. Pourquoi ces situations se produisent-elles alors qu'il faut beaucoup de temps et de nombreux essais avant même qu'un médicament soit présenté à Santé Canada?

Ned : La qualité des études varie. Toutefois, les études tentent de reproduire des conditions idéales qui n'existent pas dans la réalité. Le vécu n'est jamais idéal. De plus, les études de nouveaux médicaments sont généralement de courte durée. Elles ne durent pas assez longtemps pour évaluer véritablement les effets à long terme. Enfin, les patients sur lesquels les essais sont effectués ne présentent pas forcément la complexité et les comorbidités observées en situation réelle.

Les essais ne peuvent pas tenir compte de tous les facteurs susceptibles d'influencer la condition des patients, comme les autres affections dont ils souffrent ou les autres médicaments qu'ils prennent. Cela représenterait un nombre infini de combinaisons possibles. Par conséquent, c'est seulement lorsque le médicament est commercialisé qu'on peut en connaître les effets réels. C'est pourquoi il arrive que des médicaments fassent l'objet d'un rappel. Par exemple, un médicament peut provoquer un effet secondaire très rare qui n'a pas été décelé lors des essais cliniques, ceux-ci étant réalisés sur un échantillon restreint de personnes. Cet effet secondaire pourrait donc se manifester uniquement après que le médicament a été approuvé et utilisé par un groupe très important et diversifié.

PsP : Autrement dit, Santé Canada peut facilement approuver un médicament qui n'est pas aussi sûr que la présentation le laisse entendre?

Ned : Tout à fait. Vous souvenez-vous de Vioxx? Ce médicament pour l'arthrite et autres douleurs aiguës a connu un succès retentissant. Il a été mis en marché en 1999 avant d'en être retiré en septembre 2004 parce qu'il provoquait des crises cardiaques chez les patients.

PsP : Les rappels de médicaments sont-ils fréquents?

Ned : En fait, les rappels sont rares et presque toujours faits pour des questions d'innocuité plutôt que d'efficacité. Si les effets secondaires et problèmes d'innocuité étaient signalés systématiquement, les rappels seraient probablement plus nombreux.

Les fournisseurs de soins de santé sont censés aviser Santé Canada si leurs patients souffrent d'effets secondaires. Les patients peuvent aussi lui communiquer tout problème lié à un médicament. Toutefois, il n'existe aucune obligation à cet égard. Il est donc impossible de connaître l'étendue ou la fréquence des éventuels problèmes. Or, Santé Canada décide d'effectuer un rappel d'un médicament ou publier des renseignements sur un produit en fonction de ces signalements.

PsP : Lorsqu'une société pharmaceutique retire un médicament, est-ce un acte volontaire? Santé Canada a-t-elle le pouvoir de la contraindre à le faire?

Ned : Autrefois, Santé Canada devait se contenter de demander aux fabricants de retirer un médicament. Depuis 2013, nous avons la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses*, qu'on appelle aussi Loi de Vanessa. Désormais, Santé Canada a le pouvoir d'effectuer le rappel de médicaments dangereux et peut faire exécuter les rappels en imposant des amendes et pénalités, y compris des peines de prison.

PsP : Parlons à présent des produits de santé naturels, puisqu'ils ont fait les manchettes récemment. Sont-ils soumis au même processus de présentation et évaluation que les produits pharmaceutiques?

Ned : Quand Santé Canada évalue les produits de santé naturels, elle en examine l'innocuité, la qualité et l'efficacité, comme pour les médicaments. Les preuves exigées pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit varient selon que le fabricant formule des « allégations santé traditionnelles » ou des « allégations santé non traditionnelles ». Ces dernières doivent être étayées par des preuves scientifiques d'innocuité et d'efficacité. Les allégations traditionnelles sont fondées sur les connaissances, compétences, pratiques et expériences d'une culture particulière au sein de laquelle le produit est en usage depuis au moins 50 ans. En l'absence de preuve scientifique, Santé Canada veille uniquement à ce que les produits ne soient pas toxiques. Cependant, le fait que ces produits sont approuvés et obtiennent un numéro de la même façon que les médicaments est légèrement trompeur, car cela porte à croire que Santé Canada accorde de la crédibilité et de la légitimité à ces produits. De plus, beaucoup de gens croient que les produits naturels ne présentent forcément aucun danger. Bon nombre de patients ne s'inquiètent pas des éventuels effets secondaires ou interactions avec d'autres médicaments et, souvent, ils omettent de mentionner à leur pharmacien ou à leur médecin qu'ils utilisent ces produits.

PsP : Cet entretien a été très instructif. Merci Ned!