



Accès aux nouveaux médicaments

Rajamannar Ramasubbu, MD, FRCPC, MSc¹

Le 8 avril 2011, le Conseil d'administration de l'Association des psychiatres du Canada (APC) a adopté le présent énoncé de principes rédigé par le Comité permanent des affaires scientifiques et de la recherche.

Introduction

L'inégalité entre les bénéficiaires des régimes d'assurance médicaments publics et les personnes munies d'une assurance médicaments privée sur le plan de l'accès aux nouveaux médicaments émergents destinés au traitement des troubles mentaux est un sujet qui soulève de plus en plus de préoccupations. À cela s'ajoute la disparité entre les régimes d'assurance médicaments publics des provinces et des territoires quant à la couverture de ces médicaments. Étant donné que la pharmacothérapie constitue dans la plupart des cas le traitement de première intention par excellence des maladies mentales graves, à tout le moins l'élément majeur du traitement, l'Association des psychiatres du Canada (APC) entend veiller à l'offre et à l'accessibilité de médicaments efficaces et sûrs qui combleront les besoins en santé mentale de la population conformément à sa volonté d'améliorer la santé mentale des Canadiens et des Canadiennes. Le présent énoncé de principes se penche sur des aspects pertinents et des modalités complexes du processus d'approbation des médicaments, de l'analyse coût-efficacité et des stratégies de maîtrise des dépenses

et il donne des recommandations sur l'amélioration de l'accessibilité à de nouveaux médicaments pour le traitement des troubles mentaux basé sur les besoins cliniques de chaque patient.

Arrière plan

Fardeau social et économique des troubles mentaux

La maladie mentale frappe les Canadiens et Canadiennes de tout âge, sexe, éducation, revenu, origine ethnique directement ou indirectement lorsqu'un membre de la famille, un ami ou un collègue en est affligé. Près de 20 pour cent de Canadiens seront atteints de maladie mentale au cours de leur vie. Les troubles psychiatriques majeurs chroniques, tels la schizophrénie et le trouble bipolaire de type 1, affectent chacun 1 pour cent de la population, et aussi les membres de leur famille. De plus, une femme sur quatre et un homme sur dix auront un épisode dépressif¹. Selon ce tableau statistique, les coûts engendrés par la maladie mentale au pays, englobant les coûts liés aux soins de santé, et les coûts découlant

¹ Professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université de Calgary, Calgary (Alberta).

© Tous droits réservés 2011. Association des psychiatres du Canada. Toute reproduction, citation ou paraphrase de ces sommaires, intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation écrite de l'APC est interdite. Les commentaires des membres sont les bienvenus. Veuillez adresser vos observations au président de l'Association des psychiatres du Canada, 141, avenue Laurier Ouest, bureau 701, Ottawa (Ontario) K1P 5J3; tél. : 613-234-2815; téléc. : 613-234-9857; courriel : president@cpa-apc.org. Référence 2011-50.

Avis : L'Association des psychiatres du Canada a comme politique de réviser chaque énoncé de principe, déclaration de politique et guide de pratique clinique tous les cinq ans après la publication ou la dernière révision. Tout document qui a été publié plus de cinq ans auparavant et dans lequel il n'est pas mentionné explicitement qu'il a été révisé ou conservé à titre de document officiel de l'APC, soit révisé ou tel que publié à l'origine, doit être considéré comme un document de référence historique uniquement.

de la baisse de productivité, s'élevaient à 51 milliards de dollars en 2003². Le traitement pharmacologique demeure l'élément le plus important de la prise en charge des troubles psychiatriques majeurs, notamment de la schizophrénie, du trouble bipolaire et de la dépression majeure. Dans bien des cas, des interventions psychosociales viennent appuyer la pharmacothérapie afin de rétablir l'état fonctionnel, la productivité et la santé globale. En dépit de l'avancement remarquable du traitement pharmacologique des troubles mentaux dans les 20 dernières années, les effets dévastateurs de la maladie mentale s'amplifient au pays et dans le monde. L'OMS³ estime que les troubles psychiatriques, dont la dépression, la schizophrénie, le trouble bipolaire, l'alcoolisme et la toxicomanie, représentent les principales causes d'incapacité, à l'origine du tiers des années de vie perdues pour motif d'incapacité chez les personnes de plus de 15 ans.

Limitations de la pharmacothérapie actuelle

Plusieurs facteurs complexes entrent en jeu dans la transposition d'un traitement fondé sur des données probantes en un traitement personnalisé optimal; le traitement optimal ne se traduit pas forcément par un résultat optimal pour le patient. Les données sur l'efficacité d'un traitement venant d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) ne peuvent s'appliquer à tous les patients dans le monde réel en raison du biais de sélection des essais cliniques (du fait du recrutement de participants aux caractéristiques particulières). Les données concernant un vaste échantillon de patients d'un ECR peuvent être inutiles en pratique clinique dans le choix du traitement approprié pour le patient en raison de la très grande variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique et de la tolérance au traitement. Nous avons une compréhension limitée des différences importantes entre réponse au traitement, tolérance aux médicaments, résultats cliniques et facteurs biologiques de risque de maladie mentale. Actuellement, aucune méthode clinique ou biologique ne permet de prévoir la réponse ou son absence aux traitements. Les indicateurs connus susceptibles d'avoir une portée prévisionnelle en matière de résultats cliniques (qu'il s'agisse de marqueurs cliniques, démographiques, génétiques, endocriniens, protéiques ou d'indicateurs en neuro-imagerie) n'ont pas encore fait leurs preuves du point de vue de leur fiabilité en clinique courante⁴. Il est donc nécessaire de disposer d'un vaste choix de médicaments

afin d'offrir au patient le meilleur traitement possible en fonction de sa réponse et de sa tolérance particulières.

Les dernières années ont vu un changement de paradigme quant à la démarche thérapeutique dans le domaine des problèmes de santé mentale, un changement qui commande de nouveaux médicaments efficaces et sûrs. Des données probantes émergentes indiquent que des troubles psychiatriques majeurs, notamment la schizophrénie et le trouble bipolaire, sont des troubles neuro-développementaux qui se manifestent en général durant l'adolescence⁵. Il est donc nécessaire d'évaluer de nouvelles interventions thérapeutiques précoces (d'ordre pharmacothérapeutique et psychothérapeutique) applicables à la phase présymptomatique (phase à risque élevé de psychose ou d'un trouble de l'humeur) et à la phase prodromique (la phase symptomatique précoce) des troubles mentaux⁶. De plus en plus s'impose la nécessité de disposer de traitements préventifs efficaces et sûrs des troubles mentaux majeurs. Il est vrai que les antipsychotiques de deuxième génération (atypiques) sont devenus le traitement de prédilection des troubles psychotiques de stade précoce, mais les jeunes patients, à savoir les enfants et les adolescents, sont ceux qui courent le plus grand risque de subir les complications métaboliques propres à ces antipsychotiques⁷. D'autre part, la résistance au traitement vient limiter l'efficacité de la pharmacothérapie actuelle. À titre d'exemple, citons l'essai clinique de grande envergure *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)* dans lequel le premier antidépresseur procure un taux de rémission (score de sept ou moins à l'échelle Hamilton d'évaluation de la dépression à 17 items) de seulement 20 pour cent à 35 pour cent, venant ainsi mettre en évidence l'inefficacité des traitements de la dépression⁸. Il nous faut donc des médicaments efficaces pour traiter les troubles mentaux réfractaires. L'accès aux médicaments émergents destinés au traitement des troubles réfractaires revêtira à l'avenir une importance cruciale dans la prise en charge efficace des troubles mentaux majeurs.

Couverture des médicaments sur ordonnance au Canada

Dans le système de santé du Canada, les médicaments sur ordonnance obtenus dans la communauté sont exclus de la couverture des soins de santé universelle. Environ 75 pour cent de la population est dotée d'une assurance privée couvrant les médicaments d'ordonnance, tandis que seulement 25 pour cent des Canadiens (personnes âgées, chômeurs, bénéficiaires de

l'aide sociale) sont admissibles à la protection offerte par les régimes d'assurance médicaments publics⁹. Les personnes atteintes d'une maladie mentale grave sont pour beaucoup sans emploi et doivent recourir à l'aide sociale pour subvenir à leurs besoins; les restrictions qui s'ajoutent sans cesse à la liste des médicaments assurés donnent lieu à un système de couverture de médicaments d'ordonnance à deux vitesses pour les personnes atteintes d'une maladie mentale, un système qui va à l'encontre du principe d'assurance maladie universelle pour tous les Canadiens. Qui plus est, les Canadiens n'ont pas tous le même accès aux nouveaux psychotropes : en effet, la couverture des nouveaux psychotropes par le régime d'assurance médicaments public est plus étendue dans certaines provinces que dans d'autres.

Approbation des médicaments

Le processus d'approbation des médicaments au Canada comprend deux volets : d'abord, Santé Canada (ministère du gouvernement fédéral) doit attester la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament sur la foi des données probantes provenant d'essais cliniques randomisés comparatifs avec placebo avant d'autoriser sa commercialisation. Puis, les régimes d'assurance médicaments publics (relevant du ministère de la Santé des provinces et des territoires) évaluent la rentabilité et l'innocuité du médicament comparativement aux traitements usuels dans l'indication en question pour déterminer si le médicament sera remboursé¹⁰. Il s'ensuit que les bénéficiaires du régime d'assurance médicaments public n'ont accès aux nouveaux médicaments que si le régime les couvre. Quant aux assureurs privés, ils ont leur propre mécanisme décisionnel à propos de la couverture des médicaments une fois que Santé Canada a autorisé leur mise sur le marché.

Les régimes d'assurance médicaments publics veillent à ce que les patients qui n'ont pas les moyens de se procurer de nouveaux médicaments efficaces en raison de pertes de revenu occasionnées par un trouble mental chronique aient accès aux médicaments approuvés par Santé Canada. Cependant, en raison de ressources financières limitées, les 18 régimes d'assurance médicaments publics canadiens (à l'exception de celui du Québec) qui adhèrent au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) inscrivent de nouveaux médicaments sur leur liste de médicaments assurés que lorsque le PCEM en a évalué la rentabilité. Les ministères de la Santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux ont mis sur pied ce

programme en 2003 dans le but d'établir un processus pancanadien unique de formulation de recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés. Plusieurs pays occidentaux se sont ainsi dotés d'un processus d'examen centralisé, jugé d'importance critique pour les régimes publics d'assurance médicaments¹¹. Le PCEM est devenu le seul processus d'examen des nouveaux médicaments au Canada, éliminant le dédoublement des tâches dans ce domaine. En outre, le processus d'examen a gagné en transparence depuis l'entrée en vigueur du PCEM.

L'examen du PCEM se déroule comme suit : une équipe formée d'épidémiologistes, de pharmaciens, de médecins, d'économistes de la santé et d'un bibliothécaire procède à l'étude méthodique des ECR pertinents, publiés ou inédits, et examine d'un œil critique l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant du médicament examiné. L'équipe rédige ensuite le rapport de cette étude qu'elle destine au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM). Ce comité, qui compte 12 membres et un président issus des disciplines de la médecine, de la pharmacie, de la pharmacologie et des sciences infirmières, formule une recommandation favorable ou défavorable à l'inscription du dit-médicament sur la liste des médicaments assurés par les régimes d'assurance médicaments publics, reposant sur l'évaluation de l'efficacité clinique, de l'innocuité et de la rentabilité du médicament par rapport aux traitements habituels. Deux représentants du public ayant droit de vote siègent à ce comité par souci de transparence dans l'établissement de la liste des médicaments assurés.

Les régimes d'assurance médicaments publics prennent leur décision quant à la couverture du médicament après avoir pris en considération la recommandation du CCCEM, leurs priorités dans le domaine de la santé, leurs ressources financières et leurs décisions antérieures. La liste des médicaments assurés renferme les médicaments d'ordonnance couverts par un régime d'assurance médicaments public. Les régimes provinciaux et territoriaux ont chacun leur propre liste de médicaments assurés et ils prennent leurs décisions quant au contenu de cette liste indépendamment les uns des autres. Ainsi, une province peut convenir de rembourser un nouveau médicament coûteux, alors qu'une autre

s'y refusera même si le PCEM leur a adressé une recommandation favorable à propos de ce médicament.

Examen des médicaments au Québec

Au Québec, c'est le Conseil du médicament (l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux depuis le début de 2011) qui examine les médicaments; la province n'adhère pas au PCEM. Le conseil se réunit à trois reprises dans l'année pour examiner les demandes d'inscription d'un médicament, dont Santé Canada a déjà autorisé la commercialisation, à la liste des médicaments assurés. Par comparaison avec le PCEM, le conseil prévoit des mesures pour faire en sorte que la province paie un prix juste et raisonnable pour les médicaments qui figurent sur sa liste de médicaments assurés, et les médicaments pour lesquels il accorde son aval devraient être couverts par le régime d'assurance médicaments public de la province ainsi que par les régimes privés. Ceux-ci peuvent en outre couvrir des médicaments que le conseil n'a pas approuvés.

Critiques adressées au processus public de réglementation des médicaments

Recommandations du PCEM

Nombreux sont ceux qui espéraient que la création du PCEM améliorerait l'accès en temps opportun aux nouveaux médicaments efficaces dans le cadre des régimes d'assurance médicaments publics. Toutefois, le PCEM n'a pas vraiment changé quoi que ce soit pour améliorer l'accès aux nouveaux médicaments. Bien que, grâce à lui, le délai d'approbation des régimes d'assurance médicaments publics ait été ramené de 479 jours en moyenne avant 2002 à 316 jours en 2008, les assureurs privés font encore preuve en général d'une plus grande promptitude que les régimes publics¹². De plus, ceux-ci ont convenu de rembourser seulement de 16 pour cent à 23 pour cent des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité ont été confirmées par Santé Canada dans la période de 2004 à 2008¹². Le PCEM approuve un moins grand nombre de médicaments que d'autres pays développés : son taux d'approbation est de 52 pour cent, tandis que ceux du Royaume-Uni, de la Suisse, de la Suède et de la France sont respectivement de 76 pour cent, de 80 pour cent, de 82 pour cent et de 58 pour cent pour les mêmes médicaments¹³. Comme les décisions des régimes d'assurance médicaments concordent avec les recommandations du PCEM dans la plupart des cas (90 pour cent)¹⁴, le bas taux d'approbation du PCEM peut entraver l'accès aux

nouveaux médicaments dans le cadre des régimes publics. À l'opposé, les assureurs privés couvrent en général un plus grand nombre de nouveaux médicaments que les régimes d'assurance publics.

Évaluation de la rentabilité

L'estimation du rapport coût-efficacité (rentabilité) d'un médicament repose en grande partie sur des données probantes imparfaites. Le PCEM rend fréquemment une décision arbitraire à propos de la rentabilité du médicament lorsque les données probantes sèment l'ambiguïté ou l'incertitude. En règle générale, l'équipe du PCEM et du CCCEM s'oppose à l'inscription d'un médicament de prix élevé sur la liste des médicaments assurés, alors qu'elle y aurait été favorable si cela n'avait été de ce prix. Il n'est pas du ressort du PCEM de négocier à la baisse le prix d'un médicament coûteux. Cette négociation relève du régime d'assurance médicaments provincial une fois que le PCEM lui a adressé sa recommandation. À l'encontre des régimes australiens, les régimes d'assurance médicaments canadiens ne disposent pas d'un mécanisme centralisé leur permettant de négocier ensemble les prix avant que n'entre en jeu le processus d'examen du PCEM ou durant celui-ci¹⁵. Une stratégie pancanadienne de négociation du prix des médicaments intégrée au processus d'examen du PCEM pourrait rehausser le taux d'approbation des nouveaux médicaments et aplanir les différences interprovinciales en matière de couverture des médicaments.

Le fait que l'analyse coût-efficacité s'en tienne au prix unitaire du nouveau médicament sans prendre en compte ses effets bénéfiques à longue échéance sur les plans de l'observance, de la prévention de la rechute et de l'hospitalisation constitue une autre lacune. Les restrictions de la liste des médicaments assurés imposées dans l'idée d'épargner de l'argent ne sont probablement pas aussi fructueuses lorsqu'il s'agit des médicaments utilisés en psychiatrie que lorsqu'il s'agit d'autres médicaments¹⁶, même que les restrictions ayant trait aux psychotropes risquent d'entraîner une hausse de l'utilisation des services de santé mentale en phase aiguë de la maladie¹⁷. De plus, le CCCEM évalue le rapport coût-efficacité (rentabilité) des psychotropes récents en fonction de critères stricts. Ainsi, le nouveau médicament doit satisfaire deux critères pour faire l'objet d'une recommandation favorable : se révéler plus efficace et (ou) provoquer moins d'effets indésirables que les médicaments de la même classe et s'avérer rentable (coût comparable ou inférieur) par rapport à

ceux-ci. Conformément à ces critères, le CCCEM a formulé des recommandations défavorables à l'égard d'antipsychotiques atypiques présents depuis peu sur le marché canadien, bien que ces médicaments occasionnent moins d'effets indésirables métaboliques et de gain de poids que d'autres antipsychotiques approuvés par lui et que leur coût soit comparable à celui d'autres antipsychotiques atypiques. Le comité a agi ainsi en raison de l'absence de données probantes concluantes démontrant que ces médicaments présentent des avantages thérapeutiques par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques ou à des antipsychotiques de première génération et parce qu'ils ne sont pas moins chers que les médicaments comparateurs. Il apparaît déraisonnable de s'attendre à ce que de nouveaux traitements se révèlent supérieurs aux traitements usuels en pratique clinique et qu'ils soient moins chers que ceux-ci pour qu'ils soient inscrits sur la liste des médicaments assurés. Au Canada, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) surveille et réglemente l'établissement du prix des médicaments brevetés afin que ces médicaments ne soient pas d'un prix excessif mais bien comparable à celui qui a cours dans d'autres pays développés, notamment le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, l'Australie et les États-Unis¹⁸.

Questions ayant trait à la maîtrise des dépenses

Le Canada dépense plus au chapitre des médicaments d'ordonnance que nombre de pays occidentaux¹⁸. Le taux de croissance annuel moyen des dépenses au titre des médicaments d'ordonnance a été de 10,6 pour cent dans la période de 1985 à 2005, alors que le taux de croissance annuel des dépenses totales de santé a été de 6,5 pour cent¹⁹. Les estimations illustrent que les dépenses totales dues aux médicaments se chiffraient à 29,8 milliards de dollars en 2008²⁰. La hausse des coûts des médicaments est imputable en grande partie à l'augmentation des prix et de l'utilisation, non pas tant à l'inflation, à l'accroissement de la population ou à un changement démographique d'un autre ordre. Les administrations publiques canadiennes paient plus cher les médicaments génériques, les médicaments brevetés ou non que bien des pays occidentaux. Dans ce contexte de hausse fulgurante du coût des médicaments d'ordonnance, des stratégies de contrôle des coûts ont vu le jour dans l'espoir de contenir la croissance des dépenses en médicaments. Du nombre de ces stratégies, celles destinées à limiter l'utilisation des médicaments par les mécanismes d'exclusion de la liste

des médicaments assurés et de couverture restreinte, notamment aux médicaments les moins chers, sont les moins prisées des médecins. D'autres stratégies, dont la substitution par un générique, la réduction de la sur-utilisation par la modification des habitudes de prescription des médecins et la mise en œuvre d'une stratégie de couverture des médicaments pancanadienne englobant les aspects de l'établissement du prix et de l'achat, sont plus prometteuses dans l'optique de la réduction des dépenses au titre des médicaments d'ordonnance. Nous les abordons de façon approfondie ci-après.

Médicaments : anciens contre nouveaux

Le traitement par étapes, l'obligation de prescrire en premier le médicament le moins cher ou la substitution thérapeutique (substitution du médicament prescrit par un médicament moins cher de la même classe thérapeutique) représentent des mesures destinées à réduire les coûts pour les régimes d'assurance médicaments, mais les données probantes à l'appui de leur efficacité en ce qui a trait aux psychotropes sont limitées. Par exemple, il est vrai que les anciens antipsychotiques de première génération, tels la perphenazine et l'halopéridol, sont peu coûteux et peuvent être efficaces, mais le nouvel antipsychotique atypique au mécanisme d'action novateur, comme la clozapine, peut s'avérer le traitement symptomatique optimal pour le patient qui ne répond pas aux anciens médicaments ou lorsque ceux-ci ne parviennent pas à maîtriser ses symptômes²¹. Les nouveaux antidépresseurs dont le mécanisme d'action est différent de celui des anciens et qui présentent des avantages précis, notamment un début d'action plus rapide (l'agomélatine et la kétamine, par exemple), sont efficaces dans le traitement de la dépression, maladie caractérisée par la diversité de ses causes et la chronicité^{22,23}. Il s'ensuit que l'offre de multiples médicaments permettrait au clinicien d'établir un plan de traitement personnalisé et efficace à l'intention de son patient aux prises avec un trouble mental complexe; les caractéristiques du patient et les aspects cliniques revêtent de l'importance dans le choix du traitement.

De plus, le fait qu'un médicament est mieux toléré ou que ses effets indésirables sont moins nombreux ou moins graves peut améliorer l'adhésion au traitement, élément crucial de la prévention de la rechute ou de l'hospitalisation. Ainsi, trois essais cliniques majeurs récents sur l'efficacité (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* [CATIE] *schizophrenia*

trial, Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study [CUTLASS] et *European First Episode Schizophrenia Trial* [EUFEST]) révèlent que les antipsychotiques de première génération perphenazine et halopéridol sont rentables dans le traitement de la schizophrénie par comparaison avec les antipsychotiques de deuxième génération (olanzapine, rispéridone, quétiapine et clozapine, par exemple)²⁴. Toutefois, il est établi que le risque de dyskinésie tardive est moindre avec les antipsychotiques atypiques qu'avec les antipsychotiques de première génération et que la satisfaction des patients à l'égard du traitement est plus élevée avec les premiers qu'avec les derniers²⁵. La satisfaction du patient à l'égard de son traitement favorise l'observance thérapeutique et l'obtention des résultats cliniques escomptés, comme elle facilite la prise de décisions en commun et la participation du patient au choix des services de santé. Par rapport aux anciens antidépresseurs tricycliques, les nouveaux antidépresseurs, qui provoquent moins d'effets indésirables sont moins enclins aux interactions médicamenteuses, et s'avèrent un choix sûr dans le traitement de la dépression en présence d'autres maladies²⁶.

La substitution thérapeutique repose sur l'hypothèse voulant que les médicaments d'une même classe thérapeutique soient d'efficacité comparable. Cependant, les médicaments de la même classe thérapeutique ne sont pas tous d'efficacité égale, et leur profil d'effets indésirables n'est pas forcément le même non plus. Par exemple, la clozapine est plus efficace que d'autres médicaments de la classe (antipsychotiques de deuxième génération) dans le traitement de la schizophrénie réfractaire²⁰. Certains antipsychotiques atypiques, plus précisément l'aripiprazole et la ziprasidone, sont moins enclins à occasionner un gain de poids ou des effets métaboliques que d'autres antipsychotiques de la classe (à savoir l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et la quétiapine)²⁷⁻²⁹. En outre, la variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique et de la tolérance aux médicaments de la même classe thérapeutique risque de poser des problèmes dans l'éventualité où le principe de substitution thérapeutique doit s'appliquer à tous les patients.

De nouveaux médicaments à action prolongée coûteux peuvent devenir rentables à long terme. Ainsi, les nouveaux psychostimulants à action prolongée ou à libération prolongée sont recommandés dans la pratique clinique en tant que traitement de première intention du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

(TDAH); ils rehaussent le rendement scolaire ou au travail en améliorant l'adhésion au traitement et en réduisant le risque d'abus³⁰. Malgré les répercussions cliniques et économiques considérables du TDAH, certains régimes d'assurance médicaments publics canadiens ne couvrent pas tous ces médicaments en raison de leur coût élevé. Les restrictions qu'ils imposent, dont celle de l'échec préalable d'anciens médicaments d'action plus brève, sont susceptibles de retarder le rétablissement et d'accroître le risque d'échec scolaire, d'un trouble du contrôle des impulsions, d'un trouble des conduites et de problèmes sociaux. De même, bien que les antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée soient plus coûteux que leur équivalent oraux et que les antipsychotiques injectables classiques à action prolongée, ils peuvent favoriser l'adhésion au traitement, diminuer les rechutes et améliorer la capacité fonctionnelle et la qualité de vie de patients dont l'état est instable³¹.

Médicaments génériques contre médicaments de marque

La substitution générique (remplacement du médicament de marque ou d'origine par un équivalent générique) représente une importante stratégie de maîtrise des dépenses qui a le potentiel de déboucher sur des économies notables au titre des médicaments d'ordonnance à long terme pour les régimes d'assurance publics et privés. De nombreux psychotropes, antidépresseurs comme antipsychotiques atypiques, utilisés actuellement dans le traitement de première intention d'un trouble mental sont offerts sous forme générique³². Le médicament générique coûtant moins cher que son homologue d'origine, la substitution générique est la norme dans les régimes d'assurance médicaments des secteurs public et privé de bien des pays, dont le Canada. Néanmoins, des groupes de patients, des médecins et des laboratoires pharmaceutiques s'élèvent contre la substitution générique systématique obligatoire. En vertu de la substitution générique systématique obligatoire, le pharmacien est autorisé à substituer un médicament générique au médicament d'origine prescrit. Le sujet a soulevé la controverse du fait que des données probantes démontrent que, dans certains cas, le médicament générique n'est pas l'équivalent du médicament d'origine sur les plans de la biodisponibilité, de l'efficacité thérapeutique ou de l'innocuité^{33,34}. Les différences pharmacocinétiques (biodisponibilité) entre un médicament d'origine et son homologue générique ou entre deux médicaments génériques

peuvent se traduire par une diminution de l'effet thérapeutique, voire sa disparition. Toutefois, peu d'études font état de la disparition de l'effet bénéfique par suite du remplacement du médicament d'origine par le médicament générique dans le traitement de la schizophrénie ou de troubles anxieux^{35,36}. Dans le traitement de l'épilepsie, le remplacement du médicament d'origine par l'antiépileptique générique est déconseillé en général puisque plusieurs études rapportent la perte de contrôle des crises suite à une telle substitution³⁷. Les médicaments génériques peuvent être problématiques sous un autre aspect, celui des effets indésirables graves découlant des impuretés attribuables au processus de fabrication. Rappelons qu'une écloison de plus de 1 500 cas de syndrome de myalgie-éosinophilie aux États-Unis est imputable à un contaminant présent dans une version générique du L-tryptophane³⁸.

Certains attribuent les problèmes de bioéquivalence entre les médicaments génériques et les médicaments d'origine notamment à la faiblesse des exigences que doivent satisfaire les médicaments génériques. La *Food and Drug Administration* aux États-Unis estime que le médicament générique doit être identique ou bioéquivalent au médicament d'origine sous les angles de la forme pharmaceutique, du dosage, de la voie d'administration, de la pureté, de la qualité et des normes de fabrication. Cependant, les organismes de réglementation jugent acceptables les données sur la bioéquivalence d'un médicament générique provenant d'études menées auprès de volontaires jeunes et bien portants. De telles données ne reflètent pas l'effet de l'âge, du sexe et de la maladie sur les propriétés pharmacocinétiques du médicament générique. De plus, les critères de bioéquivalence du médicament générique ne précisent pas les quantités respectives de l'ingrédient actif, des métabolites ou des composés inactifs (sels ou esters). Les critères de jugement de l'équivalence du médicament générique doivent être resserrés pour faire en sorte que ce médicament soit identique au médicament d'origine quant à la bioéquivalence, à l'efficacité thérapeutique et à l'innocuité. La réglementation danoise exige des données de bioéquivalence provenant d'études menées auprès de malades et auprès de volontaires en santé³³.

Les principaux objectifs de la substitution générique consistent à infléchir la tendance à la hausse du coût des médicaments d'ordonnance et à s'assurer que des médicaments efficaces et abordables sont accessibles à toute la population. Toutefois, les Canadiens comme

leurs régimes d'assurance médicaments (publics ou privés) paient les médicaments génériques plus chers que dans de nombreux pays occidentaux, dont le Royaume-Uni, les États-Unis, l'Allemagne, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et les Pays-Bas. Le Bureau de la concurrence Canada³⁹ est d'avis que si le prix des médicaments génériques était réglementé et établi d'après des comparaisons avec d'autres pays, il serait possible d'épargner près de 800 millions de dollars par an à ce chapitre.

Gérer la sur utilisation des nouveaux médicaments d'ordonnance

Si l'on envisage d'offrir librement des médicaments coûteux, il importe de prendre en considération le risque de sur utilisation. La hausse des dépenses en médicaments provoquée par l'utilisation accrue des nouveaux médicaments préoccupe particulièrement les décideurs des régimes d'assurance médicaments publics. Ainsi, l'augmentation de l'utilisation des nouveaux antidépresseurs soulève la question fondamentale du caractère approprié de cette utilisation et de l'influence du marketing agressif des compagnies pharmaceutiques. Cependant, de récentes études indiquent que l'utilisation accrue d'antidépresseurs est due à une augmentation de prescriptions d'antidépresseurs pour traiter des troubles autres que la dépression (fibromyalgie, migraine, trouble anxieux, cessation de fumer, par exemple), en conformité avec les lignes directrices et à des prescriptions répétées à long terme^{40,41}. En outre, les nouveaux antidépresseurs sont mieux tolérés et plus faciles à utiliser que les anciens antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine-oxydase, aspects qui justifient leur usage accru. Dans l'examen de ce sujet de la sur-utilisation des antidépresseurs, il faut souligner la réalité du traitement insuffisant des Canadiens aux prises avec une dépression majeure récurrente et, en parallèle, celle de la prescription inappropriée à des personnes qui ne souffrent pas de dépression⁴⁰. Devant la possibilité d'une problématique caractérisée à la fois par la sur-utilisation des antidépresseurs et le traitement insuffisant de la dépression, il est essentiel que les mesures adoptées dans le but de réduire au minimum la sur-utilisation ne viennent pas amplifier le problème du traitement insuffisant. Des mécanismes de diminution de la sur-utilisation, reposant sur la restriction au préalable d'alternatives, ont apparemment un effet marqué sur l'observance du traitement antidépresseur⁴². La stratégie éducative à l'intention des patients et des médecins, dont l'objectif consiste à améliorer l'utilisation appropriée des médicaments coûteux, est plus attrayante que la méthode

restrictive. La diffusion d'information sur le sujet encouragera les médecins et les patients à se partager la responsabilité de l'utilisation des nouveaux médicaments dispendieux.

État d'avancement de la Stratégie nationale sur les produits pharmaceutiques

En 2003, le premier ministre du pays et ceux des provinces et des territoires ont conclu un accord sur le renouvellement des soins de santé afin d'améliorer l'accès à de nombreux services de santé, notamment aux médicaments d'ordonnance⁴³. En 2004, les premiers ministres ont confié aux ministres de la Santé le mandat d'élaborer et de mettre en œuvre une stratégie nationale en matière de produits pharmaceutiques dans le cadre d'un plan décennal de consolidation des soins de santé⁴⁴. Les principales mesures prévues dans cette stratégie consistent à : 1) préciser des options de couverture des médicaments onéreux; 2) dresser une liste commune des médicaments assurés et établir des stratégies d'achat communes; 3) accélérer l'accès à des médicaments de pointe et à des médicaments non brevetés; 4) renforcer l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments déjà sur le marché; 5) améliorer l'analyse des générateurs de coûts et de la rentabilité; 6) intensifier les interventions destinées à influencer sur les habitudes de prescription des médecins; et 7) élargir la prescription électronique⁴⁴. Toutefois, la stratégie nationale n'a pas accompli beaucoup de progrès depuis son entrée en vigueur, particulièrement en ce qui a trait à l'établissement de la liste commune des médicaments d'ordonnance assurés et au mécanisme central de fixation des prix et d'achat. Quant à ses réalisations en 2009, mentionnons la couverture de médicaments onéreux dans certaines régions, offerte aux Canadiens inadmissibles au régime d'assurance médicaments public en vertu des critères actuels et qui ne sont pas munis d'une assurance privée, la couverture des médicaments coûteux destinés au traitement des maladies rares et l'amélioration de l'accès à des médicaments de pointe et (ou) à des médicaments non brevetés⁴⁵.

Position de principe de l'APC

1. L'APC défend ardemment l'idée que les Canadiens aux prises avec un trouble mental aient accès à tous les traitements efficaces, y compris les traitements psychopharmacologiques dont Santé Canada a attesté l'efficacité clinique.
2. L'APC souscrit au principe de l'accès équitable aux nouveaux médicaments en fonction des besoins cliniques individuels, non pas du coût du médicament, du lieu (province ou territoire) ou du type de couverture, pour tous les Canadiens aux prises avec un trouble mental.

3. L'APC s'oppose à toute politique qui met en péril le principe voulant que le choix et la prescription du médicament approprié dans le traitement d'un trouble mental relèvent d'une décision clinique du psychiatre ou du médecin traitant et de son patient.
4. L'APC appuie en principe l'offre d'une vaste gamme de médicaments, ce qui permettra au psychiatre d'adopter une démarche thérapeutique fondée sur les données probantes et les besoins de son patient afin de prodiguer des soins et des services à la fine pointe.
5. Dans l'intérêt des malades, des familles et des médecins, l'APC exhorte à l'harmonisation des modalités d'établissement de la liste des médicaments assurés au pays afin d'offrir un accès optimal aux soins et aux services de santé modernes à tous les Canadiens atteints d'une maladie mentale.
6. Pour préserver la capacité financière des régimes d'assurance médicaments publics, et favoriser leur viabilité, l'APC encourage la prise en compte de la rentabilité dans le choix du traitement dans le domaine de la santé mentale sans pour autant limiter l'accès aux nouveaux médicaments. Dans cette optique, l'Association appuie l'évaluation de nouveaux modèles pharmaco-économiques, créatifs et novateurs, la mise en œuvre d'une stratégie pancanadienne de réduction du coût des médicaments brevetés et des médicaments génériques (gestion des prix, partage des coûts, privatisation des régimes d'assurance médicaments publics, par exemple) et d'autres initiatives dont la modification des habitudes de prescription des médecins.

Aspects à améliorer et recommandations

1. Que les critères d'approbation du PCEM reflètent un équilibre entre les aspects de l'efficacité et de la rentabilité du médicament. Plus précisément, que le PCEM formule une recommandation favorable sans restrictions à l'égard du médicament qui satisfait l'un des deux critères de l'efficacité supérieure et (ou) du profil d'effets indésirables moindres que les traitements usuels et de la rentabilité (coût comparable ou inférieur) par rapport aux médicaments de la même classe.
2. Que le PCEM dans ses recommandations et les régimes d'assurance médicaments dans leurs décisions à propos de nouveaux médicaments psychotropes tiennent compte des répercussions économiques et sociales des troubles mentaux, de l'offre de traitements efficaces et des lacunes des traitements usuels en plus des données probantes sur la rentabilité de ces médicaments.
3. Que les décideurs étudient la possibilité d'une démarche pancanadienne centralisée qui aplanirait les disparités entre les régimes d'assurance

- médicaments provinciaux afin d'offrir un accès universel aux médicaments. L'APC soutient sans réserve l'établissement d'une liste commune des médicaments assurés à laquelle toutes les provinces adhèreraient dans le but d'offrir à tous les Canadiens l'accès aux nouveaux médicaments d'ordonnance.
4. Dans le cadre du PCEM en son état actuel, il incombe à l'industrie pharmaceutique de démontrer la rentabilité des nouveaux médicaments. Les données sur cet aspect des psychotropes sont lacunaires dans bien des cas, semant l'incertitude et l'ambiguïté et donnant lieu à des recommandations défavorables. D'où la nécessité que des études financées par le secteur public évaluent la rentabilité en tenant compte de l'effet du coût direct (à savoir le prix unitaire) et des coûts indirects (soit ceux découlant des effets indésirables, de l'incapacité, de la rechute et de l'hospitalisation périodique) de la pharmacothérapie sur les ressources financières du système de santé.
 5. Dans l'optique de réduire au minimum la sur-utilisation des nouveaux médicaments, l'APC favorise l'éducation du public et celle des professionnels de la santé mentale par l'entremise de lignes directrices de pratique fondées sur des données probantes et d'algorithmes de traitement des troubles mentaux précisant le coût des traitements. L'APC appuie ainsi deux initiatives dans ce domaine, le Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP) et le Service canadien de prescription et d'utilisation optimales des médicaments (SCPUOM)⁴⁶. Le SCPUOM a pour principal objectif d'offrir des stratégies de prescription du médicament approprié au moment opportun en fonction du cas précis à traiter. La participation de toutes les sphères de compétence est essentielle à la réussite de ces initiatives. Quant à l'éducation du public sur la prescription des médicaments appropriés, il s'agit d'une stratégie importante qui viendra contrebalancer la publicité omniprésente s'adressant aux patients et à leur famille.
 6. L'APC soutient l'offre de médicaments génériques dont la bioéquivalence et l'équivalence thérapeutique par rapport aux médicaments d'origine correspondants sont établies. Toutefois, l'Association recommande de modifier les directives de substitution générique de sorte que le médecin puisse s'y opposer s'il juge que, dans un cas précis, la pratique est inefficace ou risquée. Elle estime en outre que le mandat du CEPMB doit être élargi afin que le Conseil surveille et réglemente le prix des médicaments génériques en se fondant sur des comparaisons à l'échelle internationale.

Bibliographie

1. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur les maladies mentales au Canada [Internet]. Ottawa (ON) : Agence de la santé publique du Canada; 2002 [cité le 7 oct. 2009]. À l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmacc/index-fra.php>.
2. BC Partners for Mental Health and Addictions Information. Economic costs of mental disorders and problem substance use [Internet]. Vancouver (BC): BC Partners for Mental Health and Addictions Information; 2009 [cité le 25 oct. 2009]. À l'adresse : <http://www.heretohelp.bc.ca/publications/factsheets/economiccosts>. Here to Help is a project of the BC Partners for Mental Health and Addictions Information.
3. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update [Internet]. Geneva (CH): WHO; 2008 [cité le 16 juill. 2009]. À l'adresse : http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
4. Ramasubbu R, MacQueen G. Using neuroimaging to predict outcome in patients with major depressive disorder. *Mind Brain*. 2010;1:59–68.
5. Paus T, Keshaven M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:947–957.
6. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et coll. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:616–622.
7. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):460–466.
8. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et coll. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–1917.
9. Demers V, Melo M, Jackevicius C, et coll. Comparison of provincial prescription drug plans and the impact on patients' annual drug expenditures. *CMAJ*. 2008;4(178):405–409.
10. Tierney M, Manns B et les membres du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments. Optimizing the use of prescription drugs in Canada through the Common Drug Review. *CMAJ*. 2008;178:432–435.
11. Morgan SG, McMahon M, Mitton C et coll. Centralized drug review processes in Australia, Canada, New Zealand, and the United Kingdom. *Health Aff (Millwood)*. 2006;25:337–347.
12. Skinner BJ, Rovere M. Access delayed, access denied: waiting for new medicines in Canada 2010 [Internet]. Vancouver (BC): The Fraser Institute; 2010 [cité le 28 août 2010]. À l'adresse : <http://www.fraserinstitute.org/research-news/display.aspx?id=15904>.
13. Rx&D, Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada. Une étude révèle que le Programme commun d'examen des médicaments entrave l'accès des patients aux nouveaux médicaments : une nouvelle étude de comparaison internationale indique que les patients canadiens ont un choix restreint aux nouveaux médicaments [communiqué de presse diffusé sur Internet]. Ottawa (ON) : Rx&D, Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada; le 8 déc 2006 [cité le 18 mai 2011]. À l'adresse : <https://www.canadapharma.org/fr/media/releases/pdfs/1206-NR-CDR-FR.pdf>.

14. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Mémoire présenté au Comité permanent de la santé de la Chambre des communes (au sujet du Programme commun d'évaluation des médicaments) [Internet]. Ottawa (ON) : ACMTS; 2007 [cité le 22 nov. 2007]. À l'adresse : http://www.cadth.ca/media/media/CADTH_Submission_to_Standing_Committee_on_Health_070409_Fr.pdf.
15. Laupacis A. Economic evaluations in the Canadian Common Drug Review. *Pharmacoeconomics*. 2006;11:1157–1162.
16. Huskamp HA. Managing psychotropic drug costs: will formularies work? *Health Aff (Millwood)*. 2003;22:84–96.
17. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, et coll. Effects of limiting Medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 1994;33:650–655.
18. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB). Rapport sur les prix des médicaments non brevetés distribués sous ordonnance : Tendances des prix pratiqués au Canada et dans les pays de comparaison, juin 2006 [Internet]. Ottawa (ON) : CEPMB; 2006 [cité le 23 sept. 2009]. À l'adresse : http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/Tendances_des_prix_étrangers-Canada_-_publié_4_juillet_0638MES-742006-6004.pdf.
19. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Dépenses en médicaments au Canada, de 1985 à 2007 [Internet]. Ottawa (ON) : ICIS; 2008 [cité le 21 oct. 2008]. À l'adresse : <http://www.cihi.ca>.
20. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Tendances des dépenses nationales de santé, de 1975 à 2008 [Internet]. Ottawa (ON) : ICIS; 2008. [cité le 19 août 2010]. À l'adresse : <http://www.cihi.ca>.
21. Foussias G, Remington G. Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):117–125.
22. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, et coll. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):616–626.
23. aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, et coll. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):139–145.
24. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med*. 2009;39:1591–1602.
25. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*. 2009;23:649–659.
26. Lam R, Kennedy SH, Grigoriadis S, et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117:S26–S27.
27. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19(Suppl 1):1–93.
28. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et coll. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006627.
29. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, et coll. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006569.
30. Hosenbocus S, Chahal R. A review of long-acting medications for ADHD in Canada. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(4):331–339.
31. Fleischhaker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;195:S29–S36.
32. Biler P. Generic substitution for psychotropic drugs: questions and answers. *CNS Spectr*. 2009;14:1–7.
33. Ferner RE, Lenney W, Marriott JF. Controversy over generic substitution. *BMJ*. 2010;340:c2548.
34. Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, et coll. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 5):18–22.
35. Kluznik JC, Walbek NH, Fransworth MG, et coll. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 5):14–17.
36. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, et coll. Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series. *J Psychopharmacol*. 2007;21:472–476.
37. Privitera MD. Generic antiepileptic drugs: current controversies and future directions. *Epilepsy Curr*. 2008;8:113–117.
38. Swygert LA, Back EE, Auerbach SB, et coll. Eosinophilia-myalgia syndrome: mortality data from the US national surveillance system. *J Rheumatol*. 1993;20:1711–1717.
39. Bureau de la concurrence Canada. Pour une concurrence avantageuse des médicaments génériques au Canada : Préparons l'avenir [Internet]. Ottawa (ON) : Bureau de la concurrence Canada; 2008 [cité le 17 août 2010]. À l'adresse : <http://www.bureaudelaconcurrence.gc.ca/eic/site/cb-bc.nsf/fra/03026.html>.
40. Beck CA, Patten SB, Williams JVA, et coll. Antidepressant utilization in Canada. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40:799–807.
41. Moore M, Yuen HM, Dunn N, et coll. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ*. 2009;399:b3999 [doi:10.1136/bmj.b3999].
42. Streja DA, Hui RL, Streja E, et coll. Selective contracting and patient outcomes: a case study of formulary restrictions for selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Am J Manag Care*. 1999;9:1133–1142.
43. Santé Canada. Accord de 2003 des premiers ministres sur le renouvellement des soins de santé [Internet]. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2003 [cité le 18 août 2010]. À l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/delivery-prestation/fptcollab/2003accord/index-fra.php>.
44. Santé Canada. Rencontre des premiers ministres sur les soins de santé. Un plan décennal pour consolider les soins de santé [Internet]. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2004 [cité le 18 août 2010]. À l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/delivery-prestation/fptcollab/2004-fimm-rpm/index-fra.php>.
45. Conseil canadien de la santé. Rapport d'étape sur la stratégie nationale en matière de produits pharmaceutiques : Une ordonnance non remplie, janvier 2009 [Internet]. Toronto (ON) : Conseil canadien de la santé; 2009 [cité le 25 août 2010]. À l'adresse : http://www.healthcouncilcanada.ca/docs/rpts/2009/HCC_NPS_StatusReport_FRE_WEB.pdf.
46. Groupe de travail ministériel fédéral/provincial/territorial sur la Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques. Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques : Rapport d'étape, juin 2006 [Internet]. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2006 [cité le 12 avr 2009]. À l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/pharma/2006-nps-snpp/index-fra.php>.