



Ligne directrice

Exigences en matière de présentation et de renseignements
relatives aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel
(DNUE)

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé

DATE DE PUBLICATION	2014/05/16
---------------------	------------

DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. <i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée de la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none">• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments;• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
---	--

© Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2014

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada – Publications
Immeuble Brooke-Claxton, I.A. 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-954-5995
Télécopieur : 613-941-5366

Also available in English under the following title: Guidance Document: Submission and Information Requirements for Extraordinary Use New Drugs (EUNDS)

Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et règlements en vigueur. Elles fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet d'adopter une approche souple. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document *pourraient être* remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il faut tout d'abord discuter des autres approches avec les représentants du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la présente ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Objectif	1
1.2	Portée et application	2
1.3	Énoncés de politique.....	2
1.4	Contexte.....	3
2	Directive concernant la mise en oeuvre	4
2.1	Règlements applicables	4
2.1.1	Brevets, propriété intellectuelle et protection des données.....	4
2.1.2	Rencontres préalables à la présentation	5
2.1.3	Présentation.....	5
2.1.4	Utilisation des examens de pays étrangers.....	6
2.1.5	Délai d'examen	6
2.1.6	Frais.....	6
2.2	Demandes d'essais cliniques	6
2.3	Renseignements et exigences en matière de présentations.....	6
2.3.1	Renseignements et exigences en matière de qualité	7
2.3.2	Renseignements non cliniques et exigences connexes	7
2.3.3	Renseignements cliniques et exigences connexes	10
2.4	Exigences post-commercialisation	11
2.4.1	Plan d'étude	11
2.4.2	Plan de gestion des risques	12
2.4.3	Déclaration des effets indésirables graves des médicaments.....	13
2.4.4	Rapport annuel sur l'innocuité.....	13
2.5	Étiquetage	14
2.5.1	Monographie de produit	14
2.6	Changements apportés après la délivrance de l'autorisation / Changements apportés après la délivrance de l'avis de conformité.....	15
2.7	Restriction de la vente (distribution)	15
	Annexe A – Coordonnées	16
	Annexe B – Liste des lignes directrices pertinentes	17
	Annexe C - Acronymes.....	19

1 Introduction

Santé Canada, l'autorité réglementaire fédérale qui évalue la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments à usage humain disponibles au Canada, reconnaît qu'il existe des circonstances dans le cadre desquelles les promoteurs ne sont pas en mesure de fournir des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité pour un petit nombre de médicaments utilisés en cas d'urgence, comme les vaccins contre la maladie du charbon ou la grippe pandémique, en raison de questions de logistique et d'éthique qui empêchent la réalisation d'essais cliniques appropriés sur des sujets humains. Ces médicaments sont appelés drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE).

C.08.002.01(1) *Le fabricant d'une drogue nouvelle peut déposer à l'égard de celle-ci une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel si les conditions ci-après sont réunies :*

a) la drogue nouvelle est destinée à être utilisée :

(i) en cas d'urgence, lorsqu'une personne a été exposée à une substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire et qu'il y a lieu d'agir pour traiter, atténuer ou prévenir une maladie, un désordre ou un état physique anormal graves – mettant notamment la vie en danger –, ou leurs symptômes, qui résultent – ou résulteraient vraisemblablement – d'une telle exposition,

(ii) en tant que mesure préventive chez toute personne qui pourrait être exposée à une substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire qui risque d'entraîner une incapacité permanente ou la mort;

b) il est impossible de remplir les exigences prévues aux alinéas C.08.002(2)g) et h) pour les raisons suivantes :

(i) l'exposition de volontaires humains à la substance visée à l'alinéa a) risque d'entraîner une incapacité permanente ou la mort,

(ii) les circonstances de l'exposition à la substance ne se produisent que de façon sporadique et à intervalles peu fréquents.

1.1 Objectif

Le présent document fournit aux promoteurs les directives leur permettant de satisfaire aux exigences en matière de renseignements avant et après la commercialisation et aux exigences réglementaires de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement en ce qui a trait à l'autorisation de mise en marché de DNUE au Canada.

1.2 Portée et application

Le présent document est destiné aux promoteurs qui souhaitent soumettre une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (PDNUE) ou une présentation abrégée de DNUE (PADNUE) pour les médicaments considérés comme des DNUE.

1.3 Énoncés de politique

- 1.3.1 Le mécanisme de réglementation des DNUE ne s'applique qu'aux médicaments qui respectent le critère d'inclusion du paragraphe C.08.002.01(1) du *Règlement sur les aliments et drogues (ci-après Règlement)*. Il ne peut pas être appliqué aux médicaments qui remplissent les exigences de présentation de drogue nouvelle (PDN) prévues aux alinéas C.08.002(2)g) et h) du *Règlement*.
- 1.3.2 Il est recommandé que les promoteurs de DNUE consultent Santé Canada dès le début et tout au long du processus de mise au point du médicament.
- 1.3.3 Dans une PDNUE, les promoteurs doivent fournir suffisamment de renseignements et de documents sur la qualité, les aspects cliniques, non cliniques et la période suivant la commercialisation de la DNUE pour permettre une évaluation complète de la DNUE.
- 1.3.4 Bien qu'il puisse y avoir des considérations spéciales dans le cadre du processus de traitement d'une PDNUE/PADNUE, comme la présentation d'un ensemble réduit de renseignements cliniques, celui-ci ne permet pas l'exemption aux exigences en matière de renseignements sur la qualité du produit (c.-à-d. chimie et fabrication). Les promoteurs doivent donc fournir un ensemble complet de renseignements sur la qualité avec leur PDNUE/PADNUE.
- 1.3.5 Il est essentiel de fournir un ensemble de renseignements non cliniques pour l'évaluation de la PDNUE puisque les exigences réglementaires en matière de renseignements cliniques sont moindres. Les promoteurs doivent donc présenter des renseignements non cliniques complets.
- 1.3.6 La PDNUE/PADNUE doit contenir une proposition de plan d'étude post-commercialisation pour la collecte d'information sur l'innocuité et l'efficacité de la DNUE dans le cadre de leur PDNUE ou de leur PADNUE.
- 1.3.7 Les décisions réglementaires sur l'autorisation d'une PDNUE seront fondées sur toutes les données fournies dans la présentation par le promoteur.
- 1.3.8 Une fois un avis de conformité (AC) délivré à l'égard de l'indication d'un produit en tant que DNUE, la vente du médicament pour cette indication est limitée aux administrations fédérale, provinciales, territoriales et municipales [C.08.002.02].

1.3.9 Une DNUE approuvée ne peut être un produit de référence canadien (PRC) pour une PADNUE.

1.3.10 Les PDNUE/PADNUE ne peuvent pas faire l'objet d'un examen prioritaire ni d'un avis de conformité avec conditions (AC-C) puisque les données probantes « prometteuses » ou « substantielles » sur l'efficacité clinique (préalables à la mise en marché) doivent être fournies dans la présentation et que ces renseignements sont limités pour les DNUE. Toutefois, Santé Canada peut envisager un examen accéléré quand il y a une menace imminente à la santé publique, comme une pandémie.

1.4 Contexte

En 2011, des modifications ont été apportées au *Règlement sur les aliments et drogues* pour inclure un processus réglementaire particulier pour les DNUE. Habituellement, des essais cliniques sur des sujets humains sont réalisés et les résultats sont inclus à l'ensemble des renseignements cliniques qui est fourni avec la présentation de drogue nouvelle (PDN) transmise à Santé Canada, l'organisme fédéral qui évalue l'innocuité et l'efficacité des médicaments destinés aux humains. Toutefois, il se peut que dans certaines circonstances extraordinaires et pour des raisons logistiques et éthiques, il soit impossible pour les promoteurs d'effectuer des essais cliniques sur des sujets humains afin de déterminer si le médicament convient aux fins prévues (p. ex. certains médicaments utilisés dans le cadre de contre-mesures médicales militaires). Il n'est pas possible d'appliquer le processus réglementaire habituel (c'est-à-dire les PDN et les présentations abrégées de drogue nouvelle [PADN]) pour les produits pour lesquels les renseignements cliniques sont limités. Le processus réglementaire des DNUE a été élaboré pour remédier aux difficultés associées à l'examen des DNUE.

La réglementation des DNUE fournit un processus réglementaire d'autorisation des nouveaux médicaments dans des circonstances extraordinaires dans le cadre desquelles ces médicaments seraient utilisés et tient compte des défis que les promoteurs doivent relever pour réaliser des essais cliniques sur ces médicaments. Cette réglementation permet également aux promoteurs, pour appuyer leur présentation, d'utiliser les résultats des essais sur les animaux parallèlement aux résultats limités des études d'innocuité et d'efficacité sur les humains.

L'objectif de la réglementation est de permettre aux Canadiens d'accéder, malgré des données cliniques limitées, à des médicaments nouveaux pour usage exceptionnel qui ont fait l'objet d'un examen avant la commercialisation pour en évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité, et dont l'innocuité et l'efficacité cliniques seront surveillées plus étroitement après la commercialisation.

2 Directive concernant la mise en oeuvre

2.1 Règlements applicables

Les exigences concernant les DNUE sont énoncées sous les titres suivants de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* : titre 1 (dispositions générales), titre 1A (dispositions concernant les licences d'établissement), titre 2 (bonnes pratiques de fabrication), titre 4 (dispositions relatives aux médicaments d'origine biologiques) et les articles applicables du titre 8 (dispositions concernant les « drogues nouvelles »).

En ce qui concerne les exigences concernant produits biologiques ultérieurs (PBU), les promoteurs devraient consulter les *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs*, lorsqu'ils ont l'intention de déposer une présentation de DNUE.

Un promoteur peut présenter une PADNUE pour un nouveau médicament [C.08.002.1] si, comparativement à un produit de référence canadien (PRC), celui-ci répond aux critères suivants :

- a. le nouveau médicament est un équivalent pharmaceutique du PRC;
- b. le nouveau médicament est bio-équivalent au PRC d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, si le ministre l'estime nécessaire, d'après les caractéristiques en matière de biodisponibilité;
- c. la voie d'administration du nouveau médicament est identique à celle du PRC;
- d. les conditions thérapeutiques relatives au nouveau médicament figurent parmi celles qui s'appliquent au PRC [C.08.002.1(1)].

Pour en savoir davantage sur le processus lié aux présentations abrégées, veuillez consulter l'*Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD*.

2.1.1 Brevets, propriété intellectuelle et protection des données

Les DNUE sont soumises à tous les règlements concernant les brevets, la propriété intellectuelle et la protection des données qui s'appliquent.

Les médicaments génériques sont commercialisés uniquement après que le produit innovant ou de référence a été autorisé pour la vente au Canada et que le brevet a expiré ou que les dispositions pertinentes du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* sont respectées. Si les données sur le médicament de référence sont protégées, le médicament générique ne peut être commercialisé qu'après la fin de la période de protection des données. Les médicaments génériques sont assujettis aux lois

et aux règlements indiqués dans le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et au paragraphe C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, ainsi qu'aux documents connexes *Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues* et *Ligne directrice : Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*. Dans le cadre d'une PADNUE, le promoteur du médicament générique doit clairement identifier le produit auquel il compare directement ou indirectement son produit, conformément au *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et au paragraphe C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

2.1.2 Rencontres préalables à la présentation

Les promoteurs qui souhaitent présenter une PDNUE à Santé Canada sont fortement encouragés à demander la tenue d'une rencontre préalable à la présentation afin de discuter de tous les aspects de leur présentation.

En vue de la rencontre, les promoteurs sont invités à présenter une justification écrite indiquant pourquoi leur produit devrait être examiné en tant que DNUE (voir section 2.3).

Il est recommandé que les promoteurs consultent Santé Canada dès le début et tout au long du processus afin de s'assurer que toutes les exigences réglementaires sont respectées.

Les promoteurs devraient également consulter le document *Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues* pour savoir comment demander la tenue de rencontres préalables à la présentation. Ils doivent envoyer leur demande de rencontres à la direction (bureau) appropriée de Santé Canada (voir l'annexe A pour obtenir les coordonnées).

2.1.3 Présentation

Tous les renseignements contenus dans les présentations doivent être fournis conformément à la *Ligne directrice : Préparation des activités réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)* de Santé Canada.

Il est recommandé, mais non obligatoire, d'envoyer les présentations et les renseignements additionnels en format CTD électronique (eCTD). Les promoteurs qui décident d'envoyer leur présentation en format eCTD doivent consulter la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common Technical Document (eCTD)*.

Pour connaître la procédure générale relative aux présentations, les promoteurs devraient consulter la *Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues* de Santé Canada.

2.1.4 Utilisation des examens de pays étrangers

Les PDNUE et les PADNUE doivent contenir tous les rapports d'évaluation disponibles sur le nouveau médicament qui ont été rédigés par les organismes de réglementation de pays autres que le Canada [C.08.002.01(2)b(x)].

Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'utilisation des renseignements tirés des examens effectués à l'étranger, consultez le document *Ébauche de la ligne directrice – Utilisation des examens étrangers par Santé Canada*.

2.1.5 Délai d'examen

Le délai d'examen est donc de 300 jours pour les PDNUE et de 180 jours pour les PADNUE, ils sont les mêmes que ceux pour des PDN et des PADN. S'il y a un besoin immédiat pour une DNUE, un examen accéléré de la présentation peut être envisagé par Santé Canada.

Pour en savoir davantage sur les exigences générales en matière de présentation et les normes d'objectifs de rendement, consultez la *Ligne directrice : gestion des présentations de drogues* de Santé Canada.

2.1.6 Frais

Aucuns frais ne sont exigés pour les PDNUE et PADNUE.

2.2 Demandes d'essais cliniques

Les essais cliniques sur des sujets humains menés au Canada sont assujettis à la partie C, titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui établit les exigences applicables à la vente et à l'importation de médicaments qui seront utilisés dans le cadre d'essais cliniques sur des humains. Les demandes d'essais cliniques (DEC) doivent être présentées conformément à la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques – Demandes d'essais cliniques* de Santé Canada.

2.3 Renseignements et exigences en matière de présentations

C.08.002.01(2) *La présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir une attestation, signée et datée par le premier dirigeant au Canada du fabricant qui dépose la présentation et par son directeur médical ou scientifique, portant que les conditions prévues aux alinéas (1)a) et b) sont remplies, accompagnée de suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre de conclure que ces conditions sont remplies.*

Les promoteurs doivent présenter une justification écrite d'au plus 20 pages montrant comment ils respectent les exigences visées au paragraphe C.08.002.01(1) du *Règlement*, c'est-à-dire comment le produit satisfait aux conditions d'utilisation mentionnées aux sous-alinéas C.08.002.01(1)a) et en quoi il ne satisfait pas aux exigences des alinéas C.08.002(2)g) et h), tel qu'il est indiqué aux sous-alinéas C.08.002.01(1)b).

Les promoteurs doivent présenter dans leur PDNUE suffisamment de renseignements et de documents sur la qualité, les aspects cliniques et non cliniques (y compris toutes données cliniques disponibles) et les plans post-commercialisation afin de permettre une évaluation complète de la DNUE.

2.3.1 Renseignements et exigences en matière de qualité

Dans les PDNUE et les PADNUE, les promoteurs doivent présenter un ensemble complet de renseignements sur la chimie et la fabrication (qualité), comme ils le feraient pour une PDN et une PADN. Les promoteurs devraient consulter l'annexe B pour voir une liste non exhaustive des lignes directrices présentant de plus amples renseignements sur les exigences à respecter en matière de présentation et de renseignements.

2.3.1.1 Considérations générales : Stabilité à long terme

Lorsqu'une DNUE peut être mise en réserve pour les interventions en cas d'urgence ou utilisée dans des conditions environnementales extrêmes, il faut également tenir compte de la formulation et de la stabilité de la DNUE pour s'assurer qu'elle est appropriée pour l'usage prévu. Par exemple, il faudra peut-être fournir les formulations qui permettent d'assurer la stabilité à long terme et les études de dégradation accélérée ou forcée.

2.3.2 Renseignements non cliniques et exigences connexes

Toutes les PDNUE doivent contenir les renseignements précliniques standards décrits dans la ligne directrice sur la catégorie de produit pertinente. Il se peut que d'autres renseignements cliniques soient demandés pour montrer le potentiel d'efficacité clinique dans le cadre des conditions d'utilisation proposées et pour appuyer l'innocuité de la DNUE. Toutes les études doivent être réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) décrites dans la *Ligne directrice – Bonne pratiques de laboratoire (BPL)*. Veuillez consulter la *Ligne directrice : données d'études non cliniques en laboratoire à l'appui des demandes et des présentations de drogues : respect des bonnes pratiques de laboratoire* de Santé Canada.

C.08.002.01(2)b(ii) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des renseignements pathophysiologiques de la toxicité de la substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire et décrivant la capacité de la drogue nouvelle de traiter, d'atténuer ou de prévenir ce processus.*

Les études *in vitro* doivent démontrer le mécanisme d'action de la substance chimique, biologique, radiologique ou nucléaire (CBRN) et les moyens par lesquels la DNUE atténue ses effets. Par exemple, lorsque l'activité de la substance CBRN comprend la liaison aux récepteurs, des études *in vitro* doivent démontrer la capacité de la DNUE à intervenir dans la liaison de la substance CBRN. Si la DNUE agit en se liant à la substance CBRN, la capacité de la DNUE de s'y lier doit être démontrée. La relation entre la concentration et la réponse doit être évaluée afin de déterminer les concentrations les plus efficaces.

C.08.002.01(2)b(iii) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des rapports détaillés d'études *in vitro* effectuées relativement à la toxicité et à l'activité de la drogue nouvelle, aux fins recommandées.*

Les études *in vitro* devraient également porter sur la possibilité d'effets « non ciblés » de la DNUE. Si l'activité de la DNUE comprend la liaison aux récepteurs ou à la substance CBRN, la possibilité de liaison à d'autres récepteurs ou à d'autres substances chimiques naturelles doit être évaluée.

C.08.002.01(2)b(iv) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des rapports détaillés d'études, effectuées sur une espèce animale dont les réactions devraient permettre de prédire celles chez l'être humain, établissant l'innocuité de la drogue nouvelle et fournissant des preuves substantielles de ses effets lorsqu'elle est utilisée aux fins et selon le mode d'emploi recommandés.*

C.08.002.01(2)b(v) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des renseignements confirmant que le résultat d'études sur les animaux est clairement relié aux avantages recherchés chez l'être humain.*

Les études *in vitro* doivent appuyer la pertinence pour les humains du modèle animal proposé. Des études démontrant le mécanisme d'action doivent être réalisées en utilisant les systèmes *ex vivo* humain et animal afin de déterminer la pertinence du modèle animal. Par exemple, lorsque l'activité de la DNUE dépend de la liaison aux sites actifs, des études *in vitro* doivent démontrer la relation entre la concentration et la liaison et le potentiel de réactivité croisée avec d'autres sites de liaison dans les systèmes humain et animal. Pour ce qui est des substances qui sont métabolisées, il faut également évaluer les différences entre les espèces par rapport aux voies de métabolisme. Les différences entre les espèces quant à la métabolisation de la substance CBRN peuvent déterminer la pertinence du modèle animal, par exemple, si la substance est métabolisée par l'isoenzyme CYP P450, qu'on ne retrouve pas dans le corps humain.

Les études *in vivo* doivent démontrer l'efficacité potentielle de la DNUE. Elles doivent démontrer que le modèle animal réagit à la substance CBRN d'une manière similaire que chez l'humain et que la DNUE est efficace à prévenir un résultat défavorable lorsque le modèle animal est exposé à la substance CBRN. Pour les substances CBRN pour lesquelles l'exposition peut varier en raison de conditions environnementales ou de la nature de l'exposition, les études doivent être menées afin de démontrer l'efficacité potentielle dans diverses conditions, y compris celles représentant l'exposition maximale prévue à la substance CBRN.

C.08.002.01(2)b(vi) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des renseignements indiquant une connaissance suffisante de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la drogue nouvelle chez l'animal et l'être humain pour en tirer des conclusions permettant de déterminer une dose thérapeutique chez l'être humain.*

Des études pharmacocinétiques doivent être réalisées pour évaluer l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion (ADME) de la DNUE. Lorsque l'effet clinique voulu dépend des niveaux dans le sang ou de la saturation des récepteurs, des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent définir clairement la posologie nécessaire pour obtenir les niveaux souhaités dans le sang. Lorsque l'activité de la DNUE dépend de l'action pharmacodynamique plutôt que de l'action pharmacocinétique, comme dans la réponse immunitaire à un vaccin, la relation entre l'effet pharmacodynamique sur la dose et la durée de la réponse doit être définie.

Il est reconnu que pour certaines catégories de produits, comme les anticorps monoclonaux ou les oligonucléotides, les animaux peuvent développer des réactions immunitaires aux produits destinés aux humains. Ainsi, les espèces d'ordre supérieur, comme les primates, peuvent être plus indiquées pour les essais de ces produits, mais la relation entre la posologie et la réponse doit être clairement définie puisque seules quelques substitutions d'acides aminés peuvent significativement modifier l'efficacité de la liaison. Dans d'autres cas, il peut être nécessaire d'élaborer et d'utiliser des animaux qui réagissent de la même façon que les humains afin d'évaluer l'efficacité de la DNUE. Le modèle animal élaboré peut également être utilisé pour les analyses de la toxicité. Le cas échéant, l'information sur l'innocuité chez une seconde espèce à qui la DNUE a été administrée doit également être fournie pour appuyer l'évaluation de l'innocuité.

2.3.3 Renseignements cliniques et exigences connexes

Étant donné la nature des DNUE, il est attendu que l'ensemble des renseignements cliniques ne soient pas semblables à ceux fournis dans une PDN. Toutefois, dans certains cas, il se peut que les promoteurs soient en mesure de fournir des données cliniques appuyant leur présentation.

C.08.002.01(2)b(vii) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris des renseignements concernant l'innocuité de la drogue nouvelle chez l'être humain, notamment des rapports détaillés de tout essai clinique établissant l'innocuité de la drogue nouvelle.*

Bien que la DNUE ne puisse pas être examinée dans les conditions d'utilisation réelles pour en confirmer l'efficacité, il est possible d'utiliser d'autres sources d'information, comme des rapports de cas ou une série de cas, sur l'utilisation de la DNUE chez les humains dans des conditions d'utilisation découlant d'une exposition accidentelle. Lorsque de tels renseignements sont disponibles, ces derniers doivent être fournis pour appuyer l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la DNUE.

Lorsque la DNUE sera administrée de façon prophylactique, il faut que le nombre de sujets soit suffisamment important pour démontrer que les effets indésirables courants sont de faible gravité et que les réactions indésirables graves à la drogue sont rares, particulièrement lorsque les expositions aux substances CBRN ne sont pas fréquentes.

C.08.002.01(2)b(viii) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris tout renseignement concernant l'efficacité de la drogue nouvelle chez l'être humain aux fins et selon le mode d'emploi recommandés.*

Bien que la DNUE ne puisse pas être examinée dans les conditions d'utilisation réelles pour en confirmer l'efficacité, la présentation doit contenir suffisamment d'information pour démontrer une forte probabilité d'efficacité et un faible risque de préjudice pour les patients. Cela est particulièrement important lorsque la DNUE sera utilisée de façon prophylactique et qu'il se peut que le patient ne soit pas exposé à la substance CBRN.

Conformément au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(vi) du *Règlement*, pour toutes les conclusions appropriées sur la posologie tirées des essais *in vitro* et des modèles animaux, des études standards de phase I à doses croissantes doivent être réalisées pour déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique et fournir des renseignements préliminaires sur l'innocuité. Tout problème d'innocuité connu (p.ex. les effets indésirables associés à une catégorie particulière de produits) ou potentiel doit être identifié et évalué dans la mesure du possible. Les études de phase II doivent permettre d'évaluer l'uniformité du profil de pharmacocinétique et de pharmacodynamique chez un plus grand nombre de sujets afin de raffiner davantage le schéma posologique approprié et évaluer l'innocuité.

2.4 Exigences post-commercialisation

C.08.002.01(2)b)(ix) *Sous réserve des paragraphes (3) et (5), la présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel doit contenir suffisamment de renseignements à l'appui pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, y compris **un plan visant à surveiller et à établir l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle aux fins et selon le mode d'emploi recommandés, qui contient les procédures de collecte et d'analyse des données.***

L'autorisation de mise en marché des DNUE se fondera sur des renseignements cliniques limités. Les promoteurs doivent donc fournir de l'information sur le processus et la procédure de surveillance post-commercialisation pour établir l'efficacité et l'innocuité du produit chez des sujets humains dans les conditions d'utilisation prévues.

2.4.1 Plan d'étude

Les promoteurs doivent présenter « un plan visant à surveiller et à établir l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle aux fins et selon le mode d'emploi recommandés, qui contient les procédures de collecte et d'analyse des données » [C.08.002.01(2)b)(ix)] avec leur PDNUE et leur PADNUE. Il s'agit principalement d'un protocole d'étude clinique ou des études cliniques destiné à vérifier l'efficacité de la DNUE dans les conditions d'utilisation indiquées. Le plan doit être adapté aux conditions dans lesquelles la DNUE sera utilisée (les indications) et devrait décrire en détail les méthodologies de l'étude (p. ex. registre, cohorte, cas-témoins, etc.) et la procédure pour recueillir et analyser l'information sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions d'utilisation prévues. Le plan d'étude doit comprendre une justification de la méthode choisie, une description de la population à étudier, y compris toute population vulnérable ou spéciale

(p. ex. enfants, personnes âgées, etc.), la procédure pour collecter l'information et l'analyse statistique proposée. Les critères de détermination du manque d'efficacité doivent être clairement énoncés.

Le plan doit également comprendre la procédure de déclaration et de surveillance des effets indésirables et les méthodes de détermination du lien de causalité entre la DNUE et l'effet indésirable et d'évaluation de l'incidence de réactions indésirables sur le profil risques-avantages de la DNUE. Lorsque la DNUE est utilisée de façon prophylactique, un autre plan peut être nécessaire pour surveiller l'innocuité chez les sujets qui ne sont pas exposés aux substances CBRN.

Afin d'améliorer la sécurité des sujets et assurer la qualité des données, l'étude ou les études doivent être menées conformément aux bonnes pratiques cliniques tel qu'indiqué dans la *Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) E6 : Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées*, publiée par Santé Canada

C.08.006(2)g) *Le ministre peut suspendre, pour une période déterminée ou indéterminée, un avis de conformité délivré à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel ou d'un supplément à l'une de ces présentations s'il estime, dans le cas d'une drogue nouvelle pour usage exceptionnel, que le fabricant n'a pas suivi le plan visé au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix).*

Si le plan d'étude n'est pas respecté, l'avis de conformité peut être suspendu [C.08.006(2)g)] pour une période déterminée ou indéterminée.

2.4.2 Plan de gestion des risques

Conformément à l'Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » – thème E2E de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), publié par Santé Canada, les promoteurs doivent également fournir un plan de gestion des risques (PGR). Le PGR doit décrire les risques connus et potentiels de la DNUE dans les conditions d'utilisation proposées, contenir un plan de pharmacovigilance (PPh) pour surveiller l'innocuité, y compris toutes les études réalisées conformément au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix) du *Règlement*, présenter les stratégies d'atténuation des risques, y compris l'étiquetage, pour accroître l'utilisation sécuritaire et efficace de la DNUE. La structure du Plan de gestion des risques (PGR) de l'Union européenne (UE) représente une approche acceptable pour répondre aux demandes de PGR de Santé Canada. S'il y a des considérations particulières liées à l'exercice de la médecine ou à des populations au Canada, le fabricant doit fournir un contexte canadien au PGR présenté. D'autres structures reconnues sont acceptables pour autant qu'elles couvrent les éléments essentiels présentés dans la structure du PGR de l'UE.

2.4.3 Déclaration des réactions indésirables graves des médicaments

Le fabricant doit fournir les rapports de toute réaction indésirable grave associée au médicament qui est survenue au Canada dans les 15 jours après avoir reçu communication de l'information à ce sujet [C.01.017]. Lorsqu'une DNUE autorisée est vendue à un acheteur canadien (gouvernement) [C.08.002.02] qui fournit le médicament à un Canadien se trouvant à l'extérieur du pays, l'effet doit être déclaré comme s'il était survenu au Canada.

2.4.4 Rapport annuel sur l'innocuité

C.08.008.1 *Lorsqu'un fabricant a reçu un avis de conformité à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel ou d'un supplément à l'une de ces présentations, il doit :*

- a) suivre le plan visé au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix);*
- b) fournir au ministre, avant le 1^{er} octobre de chaque année et lorsque celui-ci lui en fait la demande afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue visée par l'avis de conformité, un rapport sur son utilisation, y compris une analyse critique des renseignements à jour disponibles concernant son innocuité et son efficacité.*

Le 1^{er} octobre de chaque année ou lorsque le ministre en fait la demande, le fabricant doit fournir un rapport sur l'utilisation de la DNUE et une analyse critique des renseignements mis à jour sur l'innocuité et l'efficacité de la DNUE. Le rapport doit contenir suffisamment de renseignements pour permettre de déterminer si le plan a été suivi, conformément au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix) du *Règlement*.

Le rapport doit contenir de l'information sur la quantité vendue de la DNUE et l'exposition du patient selon les indications (c.-à-d. conformément aux conditions d'utilisation précisées pour la DNUE) pendant l'année précédente et de façon cumulative. Le rapport doit contenir tous les nouveaux renseignements non cliniques et cliniques sur l'innocuité et l'efficacité du médicament ainsi qu'une analyse de l'incidence de ces renseignements sur le profil d'efficacité connu du médicament dans les conditions d'utilisation proposées. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation clinique doivent également être indiqués et suffisamment de renseignements doivent être présentés sur les effets indésirables graves pour permettre l'évaluation du lien de causalité avec la DNUE. Les renseignements sur l'innocuité recueillis doivent être évalués parallèlement au profil d'innocuité connu de la DNUE. De plus, l'incidence de la nouvelle information concernant l'innocuité sur le profil risques-avantages de la DNUE doit être analysée.

Lorsqu'un avis de conformité (AC) pour la DNUE et un avis de conformité standard ont été délivrés, le fabricant doit rédiger et présenter un rapport sur les indications de la DNUE [C.08.008.1b)]. Le rapport doit comprendre de l'information sur l'innocuité de

toutes les indications du médicament. Pour l'indication à l'égard de laquelle un AC standard a été délivré, le fabricant doit rédiger un rapport annuel conformément à l'article C.01.018 du *Règlement*. Les renseignements sur l'innocuité de l'indication de la DNUE doivent être inclus dans le rapport [C.01.018]. Lorsque seul un AC pour la DNUE a été délivré, le fabricant doit rédiger et présenter un rapport pour l'indication de la DNUE [C.08.008.1b)].

2.5 Étiquetage

C.01.004(1c)(vi) et C.04.019b)(vi) Dans le cas d'une drogue nouvelle pour usage exceptionnel à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application de l'article C.08.004.01, la mention suivante est inscrite en majuscules et de façon lisible :

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DE [indication de la fin] EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

“HEALTH CANADA HAS AUTHORIZED THE SALE OF THIS EXTRAORDINARY USE NEW DRUG FOR [naming purpose] BASED ON LIMITED CLINICAL TESTING IN HUMANS.”

Pour l'indication de la DNUE, les promoteurs doivent inclure la mise en garde obligatoire [C.01.004(1c)(vi) et C.04.019b)(vi)], sur les étiquettes intérieures et extérieures avec le libellé prescrit indiquant que l'AC a été délivré dans le cadre d'essais cliniques restreints chez les humains.

Pour les indications supplémentaires de la DNUE aux produits déjà commercialisés, les promoteurs doivent mettre à jour l'information sur l'indication de la DNUE dans leur monographie de produit (voir la section 2.5.1).

2.5.1 Monographie de produit

La monographie de produit (MP) doit contenir les renseignements types présentés dans la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit* de Santé Canada. Dans le cadre d'une PADNUE, les promoteurs doivent consulter l'*Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD* de Santé Canada. Pour les PBU, les promoteurs doivent consulter les *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*.

L'étiquette de mise en garde obligatoire aux termes du sous-alinéa C.04.019(b)(vi) du *Règlement* doit être présentée dans un encadré dans les parties suivantes de la MP :

- Immédiatement après l'information propre au produit sur la couverture de la MP.
- Au début de chaque section importante de la MP pour la Partie I et la Partie III.
- La Partie II – Renseignements cliniques – doit inclure toute information sur des essais cliniques ou toutes les données pertinentes.

Dans chaque section de la MP (Indication et utilisation clinique, Effets indésirables, Posologie et administration) qui fait référence à l'indication de la DNUE, le statut de DNUE doit être indiqué par un symbole de DNUE dans la marge de gauche.

2.6 Changements apportés après la délivrance de l'autorisation / Changements apportés après la délivrance de l'avis de conformité

Un promoteur peut présenter des renseignements supplémentaires post-commercialisation à une PDNUE pour des changements qui sont considérablement différents de ceux contenus dans la présentation originale. Il doit y avoir suffisamment de renseignements pour permettre au ministre de rendre une décision concernant l'innocuité et l'efficacité du médicament. Les promoteurs doivent également consulter les lignes directrices de Santé Canada concernant les modifications post-commercialisation (voir annexe B).

2.7 Restriction de la vente (distribution)

C.08.002.02 *Malgré les articles C.08.002 et C.08.003, il est interdit au fabricant et à l'importateur de vendre une drogue nouvelle pour usage exceptionnel à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application de l'article C.08.004.01, sauf :*

1. a) *au gouvernement du Canada ou à celui d'une province, à l'usage d'un de ses ministères ou organismes, sur réception d'une commande écrite signée par le ministre en cause ou le responsable de l'organisme, ou leur représentant dûment autorisé;*
2. b) *à une administration municipale ou un de ses organismes, sur réception d'une commande écrite signée par un cadre supérieur de l'administration ou de l'organisme, ou son représentant dûment autorisé.*

La vente d'une DNUE se limite aux entités autorisées, tel que les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux et les administrations municipales [C.08.002.02].

Annexe A – Coordonnées

Questions sur les présentations et les demandes d’essais cliniques sur les produits biologiques et radiopharmaceutiques

Bureau des affaires réglementaires (BAR)

<http://www.hc-sc.gc.ca/contact/dhp-mps/hpfb-dgpsa/bgtd-pbtg-ora-bar-fra.php>

Questions sur les présentations et les demandes d’essais cliniques sur les produits pharmaceutiques

Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI)

<http://www.hc-sc.gc.ca/contact/dhp-mps/hpfb-dgpsa/osip-bppi-fra.php>

Bureau des essais cliniques (BEC)

<http://www.hc-sc.gc.ca/contact/dhp-mps/hpfb-dgpsa/oct-bec-fra.php>

Annexe B – Liste des lignes directrices pertinentes

Les fabricants doivent consulter les versions les plus récentes des principales lignes directrices de Santé Canada. La liste ci-dessous est présentée à titre d'information et n'est pas exhaustive.

Lignes directrices de Santé Canada

Lignes directrices générales

- Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues
- Ligne directrice de l'industrie : Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common Technical Document (eCTD)
- Ligne directrice : données d'études non cliniques en laboratoire à l'appui des demandes et des présentations de drogues : respect des bonnes pratiques de laboratoire
- Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)
- Ligne directrice : la protection des données en vertu de l'article C.08.004.01 du *Règlement sur les aliments et drogues*
- Ligne directrice : *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*

Lignes directrices sur les demandes d'essais cliniques

- Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques
- Document d'orientation - Annexe 13 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036)

Lignes directrices sur les présentations de médicaments

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Examen de noms de médicaments : Noms des produits de santé à présentation et à consonance semblables (PSPCS)
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit
- Annexe I - Modèle de monographie de produit – Annexe D
- Ligne directrice – Frais pour l'examen des présentations et des demandes de drogues
- Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de la Conférence Internationale sur L'Harmonisation (ICH)
- Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD

Licence d'établissement de produits pharmaceutiques

- Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement (GUI-0002)

Lignes directrices sur la période suivant la commercialisation

- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre
- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité
- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité
- Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés
- Ligne directrice de l'ICH E6 : Les bonnes pratiques cliniques : directive consolidées

Lignes directrices sur les BPF

- Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)
- Santé Canada – Annexe 2 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Drogues visées à l'annexe D (drogues biologiques) (GUI-0027)
- Guide sur les preuves de conformité aux BPF des médicaments provenant de sites étrangers (GUI-0080)

Lignes directrices sur les BPL

- Lignes directrices sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (DIR-9801)

Lignes directrices sur la qualité

- Ébauche des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) (GUI-0104)
- Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biologiques ou issus de la biotechnologie
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : produits biothérapeutiques conventionnels
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : vaccins

Annexe C - Acronymes

AC	Avis de conformité
ADME	Absorption, distribution, métabolisation et excrétion
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CBRN	(Substance) chimique, biologique, radiologique et nucléaire
CTD	Common Technical Document
DIN	Numéro d'identification du médicament
DNUE	Drogue nouvelle pour usage exceptionnel
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
eCTD	Electronic Common Technical Document
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation
PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PADNUE	Présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel
PCR	Produit canadien de référence
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PDNUE	Présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel
PEC	Protocole d'essai clinique
PGR	Plan de gestion des risques
PPh	Plan de pharmacovigilance
PSPCS	Produits de santé à présentation et à consonance semblables