



# LIGNE DIRECTRICE

## Avis de conformité avec conditions (AC-C)

Publication autorisée par la  
ministre de la Santé

Date d'approbation	2002/11/06
Date de révision	2016/09/16
Date en mise en vigueur	2016/09/16

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée à 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"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et</li> <li>• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

***Also available in English under the following title:*** Guidance Document: Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)

## 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 politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches à condition qu'elles s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

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

Ce document doit être lu conjointement avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

## Table des matières

1.0	INTRODUCTION .....	1
1.1	Objectif de la politique.....	2
1.2	Énoncé de politique.....	2
1.3	Portée et application.....	4
1.4	Généralités .....	4
1.5	Définitions.....	5
2.0	CONSEILS SUR LA MISE EN OEUVRE .....	7
2.1	Détermination de l’admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AC-C) dans le cas d’une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou d’un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN).....	7
2.1.1	Maladies graves ou mettant la vie en danger .....	9
2.1.2	Maladies gravement débilantes.....	9
2.1.3	Traitement, prévention ou diagnostic efficace d’une maladie .....	10
2.1.4	Amélioration significative de l’efficacité et (ou) réduction significative des risques .....	10
2.2	Détermination de l’admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AC-C) dans le cas d’une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) ou d’un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) .....	12
2.3	Prise en considération en vue d’une autorisation de mise en marché en vertu de la politique d’Avis de conformité avec conditions (AC-C) et évaluation .....	13
2.4	Processus de révision et dépôt de demandes subséquentes pour la prise en considération pour un Avis de conformité avec conditions (AC-C).....	17
2.5	Délivrance et réponse : Avis d’admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AA-AC-C).....	18
2.6	Acceptation des conditions et délivrance de l’Avis de conformité avec conditions (AC-C) .....	20
2.7	Note.....	20
3.0	ENGAGEMENTS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ .....	21
3.1	Essais de confirmation .....	21
3.2	Présentation des rapports d’étape annuels sur les essais de confirmation et les autres essais en cours .....	21
3.3	Présentation des résultats des essais de confirmation.....	22
3.4	Surveillance de l’innocuité .....	23
3.4.1	Déclaration des effets indésirables.....	23
3.4.2	Rapports de surveillance après la mise en marché.....	25
3.4.3	Surveillance active .....	27
3.4.4	Notification et rapport sur des questions spécifiques .....	27
4.0	RÉDACTION DE LA LETTRE D’ENGAGEMENT .....	27
4.1	Liste des essais de confirmation .....	28

---

4.2	Engagements relatifs à la surveillance après la mise en marché .....	28
4.3	Exigences en matière de publicité, de distribution et d'étiquetage.....	28
4.4	Notification et rapport des préoccupations sur des questions spécifiques.....	29
4.5	Autres essais cliniques en cours.....	29
4.6	Autorisations de mise en marché .....	29
5.0	PUBLICITÉ, ÉTIQUETAGE ET MATÉRIEL ÉDUCATIONNEL.....	29
5.1	Exigences en matière de publicité et pré-autorisation .....	29
5.2	Étiquetage .....	30
	5.2.1 Monographie de produit.....	31
	5.2.2 Section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments .....	33
5.3	Avis d'autorisation de mise en marché avec conditions.....	34
6.0	Présentations subséquentes .....	35
7.0	Supervision des engagements .....	36
7.1	Résiliation des conditions ou des restrictions .....	36
7.2	Négociation d'une nouvelle Lettre d'engagement.....	36
7.3	Incapacité de satisfaire aux exigences .....	36
8.0	ANNEXES.....	38
	ANNEXE 1 : Monographie de produit - exemple de page titre .....	38
	ANNEXE 2 : Notice de renseignements généraux de la monographie de produit.....	39
	ANNEXE 3 : Avis d'autorisation de mise en marché avec conditions .....	41
	ANNEXE 4 : Rapport d'étape sur les essais de confirmation en cours - exemple de rapport .....	42
	ANNEXE 5 : Foire aux questions.....	43
	ANNEXE 6a : Demande de prise en considération pour la délivrance d'un AC-C dans le cadre de l'évaluation d'une PDN ou d'un SPDN .....	48
	ANNEXE 6b : Demande de prise en considération préalable pour la délivrance d'un AC-C dans le cadre de l'évaluation d'une PDN ou d'un SPDN .....	49
	ANNEXE 6c : Évaluation d'une PADN ou d'un SPADN renvoyant à un PRC pour lequel un AC-C a été délivré .....	50
	ANNEXE 7 : Avis concernant la révision de la ligne directrice et de la politique sur les avis de conformité avec conditions datés du 2 avril 2008 et du 17 mars 2009.....	51



## 1.0 INTRODUCTION

En mai 1998, Santé Canada publiait sa première politique sur les *Avis de conformité avec conditions (AC-C)*. En novembre 2002, des révisions ont été apportées à la politique pour améliorer l'uniformité de son application en raison des similarités existantes entre cette politique et la politique sur le traitement prioritaire. Une ligne directrice a alors également été diffusée pour faciliter, par la création de divers modèles, l'application cohérente du matériel didactique dans le cas des produits pour lesquels un AC-C a été émis. Depuis 2002, la politique et la ligne directrice n'ont pratiquement pas changé, sauf en ce qui concerne quelques modifications importantes qui y ont été apportées pour intégrer la ligne directrice de 2006 sur la *Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain* et les changements de 2007, de nature administrative, visant à corriger des incohérences dans la traduction.

La présente ligne directrice combine et remplace la politique et la ligne directrice sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) datant du 12 juin 2007. Les révisions apportées à ce document comprennent des dispositions sur la soumission d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) ou d'un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) qui renvoie à un produit de référence canadien (PRC) pour lequel un AC-C aurait été reçu. Ces dispositions ont été communiquées dans deux avis aux intervenants, lesquels sont reproduits à l'annexe 7. Le premier, publié le 2 avril 2008, informait les intervenants que les PADN seraient acceptées aux fins d'examen; le second, publié le 17 mars 2009, fournissait les premiers renseignements sur les exigences minimales pour ce type de présentations.

En outre, la présente ligne directrice incorpore d'autres changements importants ayant des répercussions sur la soumission de présentations de drogue nouvelle (PDN) et de PADN, dont des révisions aux éléments suivants :

- rapports d'étape annuels sur les essais de confirmation;
- rapports sur les effets indésirables pour les soumissions de PDN et de PADN;
- sections sur l'étiquetage, la commercialisation et le matériel éducationnel.

**DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR :** le 30 juin, 2011

Une fois achevé, ce document combinant politique et ligne directrice entrera en vigueur à la date où il sera publié. Quant aux annonces de la politique contenues dans les deux avis aux intervenants, leur date d'entrée en vigueur reste le 2 avril 2008 et le 17 mars 2009, respectivement.

## **1.1 Objectif de la politique**

L'objectif de la politique sur les avis de conformité avec conditions consiste :

- (a) à permettre l'accès à de nouveaux médicaments prometteurs pour les patients atteints d'une maladie ou d'une affection grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante pour laquelle aucun médicament n'est actuellement mis en marché au Canada ou pour lesquels une augmentation significative de l'efficacité ou une diminution significative du risque a été démontrée comparativement à un médicament existant mis en marché au Canada;
- (b) à créer des mécanismes permettant de mener à bien des essais de confirmation pour attester l'avantage clinique d'un médicament autorisé en vertu de cette politique; et
- (c) à assurer la transparence des conditions associées à l'autorisation de mise en marché.

Les avantages de la politique sur les AC-C sont doubles :

1. Elle permet aux médecins et aux patients d'avoir accès plus rapidement à un médicament. L'acceptation d'une preuve d'efficacité clinique prometteuse permet de devancer la date de dépôt de la présentation d'une drogue admissible. Si l'évaluation de la présentation est favorable, le médicament pourra être approuvé et mis en marché plus rapidement. Il convient de remarquer que le temps d'en arriver à un accord sur l'acceptabilité du contenu de la « Lettre d'engagement » influe directement sur le temps global de mise en marché.
2. Elle fournit les moyens de surveiller efficacement l'innocuité et l'efficacité de nouvelles thérapies prometteuses et d'en faire le compte rendu grâce à des initiatives de surveillance après la mise en marché accrue.

## **1.2 Énoncé de politique**

En vertu de la politique sur les AC-C, un avis de conformité peut être délivré pour un médicament dont le l'avantage clinique est prometteur, pourvu qu'il présente un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des avantages / risques et qu'il soit jugé de grande qualité.



Avant d'obtenir une autorisation, le promoteur doit présenter<sup>1</sup> une « Lettre d'engagement » jugée acceptable par Santé Canada qui inclut :

- 1) Les promoteurs d'une PDN ou d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) doivent s'engager à préparer et à mener des essais de confirmation bien conçus pour attester l'avantage clinique du médicament, et à présenter un compte rendu des résultats. Le promoteur doit s'engager à mener ces essais conformément aux normes scientifiques établies.
- 2) Les promoteurs d'une PADN ou d'un SPADN qui renvoie à un PRC pour lequel un AC-C aurait été reçu doit, si cela est jugé nécessaire selon le statut de la molécule, s'engager à préparer et à mener des essais de confirmation bien conçus pour attester l'avantage clinique du médicament, et à présenter un compte rendu des résultats.
- 3) Tous les promoteurs doivent s'engager à mener des initiatives de surveillance après la mise en marché accrue et à présenter un compte rendu de l'innocuité et de l'efficacité du médicament.
- 4) Tous les promoteurs doivent faire en sorte que les conditions auxquelles le médicament est autorisé soient clairement énoncées et soulignées dans la monographie de produit, dans la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments et (ou) sur l'étiquette du produit.
- 5) Le promoteur pourrait devoir s'engager à respecter toute restriction que Santé Canada estime nécessaire concernant la publicité et la distribution du médicament.

Ces engagements visent à caractériser encore plus les avantages du médicament tout en surveillant les risques pour garantir un profil avantages / risques favorable. Les questions concernant les risques connus ou potentiels sur l'innocuité qui ont été soulevées au cours de l'évaluation précédant la mise en marché ne doivent pas être réglées dans le cadre de cette politique, mais plutôt à l'aide des outils de pharmacovigilance jugés acceptables par Santé Canada, comme les plans de gestion des risques ou les plans d'atténuation des risques, avant l'obtention de l'autorisation de mise en marché (voir l'Avis concernant la mise en oeuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation de Santé Canada, 09 février 2009.

---

1 Selon les articles C.08.002.(3)(d) (pour les besoins d'une présentation de drogue nouvelle [PDN]) et C.08.002.1(3)(d) (pour les besoins d'une présentation abrégée de drogue nouvelle [PADN]) de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, le ministre peut demander « tout renseignement ou matériel supplémentaire se rapportant à l'innocuité et à l'efficacité de la drogue nouvelle. »

### 1.3 Portée et application

La politique sur les avis de conformité avec conditions s'applique :

1) aux PDN et aux SPDN pour une maladie ou une affection grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante pour laquelle il existe des preuves d'efficacité cliniques prometteuses, fondées sur les données disponibles, établissant que le médicament a le pouvoir d'offrir :

- un traitement, une prévention ou un diagnostic efficace d'une maladie ou d'une affection pour lesquelles aucun médicament n'est actuellement mis en marché au Canada<sup>2</sup>; ou
- une augmentation significative de l'efficacité et (ou) une diminution significative du risque, de sorte que le profil complet avantages / risques est amélioré par rapport à celui des thérapies actuelles, des agents préventifs ou diagnostiques pour le traitement d'une maladie ou d'une affection qui ne sont pas traitées adéquatement par un médicament mis en marché au Canada.

2) aux PADN et aux SPADN dans les cas où le produit de référence canadien a toujours le statut d'AC-C.

Dans tous les cas, une condition préalable à la délivrance d'un AC, admissible en vertu de la politique sur les AC-C, sera l'engagement par écrit du promoteur à mener des initiatives jugées acceptables par Santé Canada.

Comme dans le cas de programmes similaires qui existent à l'échelle internationale, la désignation AC-C s'applique à l'indication spécifique du médicament et non au médicament lui-même.

### 1.4 Généralités

Il existe un certain nombre de maladies ou affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitantes pour lesquelles on ne dispose encore d'aucun traitement connu. Au nombre de ces maladies figurent le Virus de l'immunodéficience humaine / syndrome d'immunodéficience acquise (VIH / SIDA), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et certains cancers. Des médicaments qui pourraient atténuer ou prévenir certains des symptômes de ces maladies et, avec le temps, ces médicaments peuvent être reconnus avoir des avantages cliniques importants sur le plan de la survie des personnes atteintes sont en cours de développement.

---

2 L'exemption à ce critère est décrite à la section 6.0 (Présentations subséquentes).

Toutefois, le processus de développement est souvent très long et coûteux.

Au départ, les données disponibles sur ces types de médicaments peuvent être limitées en raison du petit nombre de sujets qui sont éligibles pour participer aux essais cliniques. Même lorsque le nombre de sujets est plus important, les données sur un certain nombre de résultats finaux comme la morbidité et la mortalité font souvent défaut et on ne dispose que de données mesurant l'effet du médicament sur des marqueurs de substitution.

Les marqueurs de substitution sont des paramètres qui, lorsqu'ils sont mesurés directement, peuvent raisonnablement permettre, d'après les données disponibles, de prédire l'effet d'un médicament sur un certain nombre de variables cliniques reconnues comme la morbidité et la mortalité. Par exemple, dans le cas de la maladie du VIH, les médicaments qui peuvent provoquer une suppression virologique durable sont réputés ralentir la progression clinique du SIDA et différer le décès. Par conséquent, les paramètres virologiques peuvent être indicatif de l'efficacité. De même, on postule l'efficacité des vaccins à partir de la production d'anticorps conférant une immunité contre la maladie, et la réduction de la taille de la tumeur dans les cancers peut pour sa part être le signe d'une amélioration du pronostic clinique.

Dans certains cas, des essais cumulatifs suffisants ont été effectués pour permettre de démontrer que l'effet sur un marqueur de substitution prédit son avantage clinique. Toutefois, tant que les marqueurs de substitution n'ont pas été validés, la preuve de l'effet d'un médicament sur un marqueur de substitution non validé ne peut remplacer les données qui démontrent un effet sur des paramètres cliniques reconnus. Dans de tels cas, l'autorité de réglementation peut demander des essais<sup>3</sup> de confirmation additionnels pour vérifier plus à fond l'avantage clinique du médicament.

Des pressions croissantes sont exercées sur les autorités canadiennes pour fournir en temps opportun des médicaments pour des maladies ou des affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitantes.

## 1.5 Définitions

**AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE** : Amélioration statistiquement significative et cliniquement importante observée dans le cadre d'essais cliniques bien contrôlés.

**AVANTAGE CLINIQUE<sup>4</sup>** : Résultats qui ont un effet globalement bénéfique sur le traitement d'une maladie.

---

3 Peuvent comprendre des études de prolongation.

4 Des facteurs liés à la qualité de vie (QV) peuvent être admissibles pour appuyer les résultats cliniques; toutefois, la QV ne sera pas considérée comme suffisante par elle-même pour établir un avantage clinique.

**AVIS DE CONFORMITÉ AVEC CONDITIONS (AC-C) :** Avis de conformité délivré avec une note faisant mention d'une lettre d'engagement.

**LETTRÉ D'ENGAGEMENT :** Lettre soumise à Santé Canada par le promoteur d'une présentation de drogue avant la délivrance d'un avis de conformité, admissible en vertu de la politique sur les AC-C. La lettre doit être signée par le président-directeur général ou un signataire autorisé désigné par le promoteur et souligner l'engagement du promoteur à mener des activités de surveillance après la mise en marché propres à satisfaire Santé Canada. La lettre doit également préciser les restrictions, le cas échéant, applicables à la publicité et (ou) à la distribution du médicament.

**MARQUEURS DE SUBSTITUTION :** Paramètres qui, lorsqu'ils sont mesurés directement, peuvent raisonnablement permettre de prédire, d'après les preuves disponibles, l'effet d'un médicament sur des variables cliniques reconnus, comme la morbidité et la mortalité. Un marqueur de substitution validé est prédictif d'un avantage clinique d'un médicament.

**PREUVE CLINIQUE PROMETTEUSE<sup>5</sup> :** Preuve fondée sur des essais cliniques bien menés et bien contrôlés établissant que le médicament a un effet sur un paramètre substitutif ou clinique auquel on peut raisonnablement se fier pour prédire un avantage clinique.

**PRODUIT DE RÉFÉRENCE CANADIEN (PRC) :** En vertu de l'article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, « produit de référence canadien » signifie :

- a) une drogue à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application de l'article C.08.004 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;
- b) une drogue jugée acceptable par le ministre et qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, lorsqu'une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré en application de l'article C.08.004 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada;
- c) une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, par comparaison à une drogue visée à l'alinéa a).

---

5 L'utilisation de ce terme n'indique pas l'application d'une norme inférieure à une preuve d'efficacité clinique « substantielle ». Santé Canada reconnaît l'importance de faire preuve de souplesse lorsqu'il s'agit d'évaluer si une preuve prometteuse, présentée dans le contexte de ces maladies et des connaissances scientifiques actuelles, est considérée comme substantielle.

**RAPPORT PÉRIODIQUE DE PHARMACOVIGILANCE - CONFIRMATIF (RPP-C) :**

Pour les besoins de la présente ligne directrice, la méthode d'établissement des RPP est identique à celle décrite dans la directive E2C de l'International Conference on Harmonisation. Dans le cas des produits autorisés en vertu d'un AC-C, le suffixe « -C » est utilisé à des fins de suivi interne.

**SPADN-« C » :** Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN), pour une indication autorisée seulement, soumis par le fabricant du produit générique afin que les conditions soient retirées. Le SPADN-« C » est soumis une fois que l'avantage clinique a été confirmé et que les conditions ont été retirées dans le cas du PRC.

**SPDN-« C » :** Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) constitué des résultats des essais cliniques de confirmation mentionnés dans la lettre d'engagement du fabricant du produit original ou du fabricant du produit générique.

**SURVEILLANCE APRÈS LA MISE EN MARCHÉ ACCRUE DE L'INNOCUITÉ :**

Utilisation systématique de la surveillance pour compléter ou accroître le système actuel de déclaration spontanée des effets indésirables. Ceci peut comprendre les activités de surveillance active (collecte périodique régulière de rapports de cas fondés sur des données probantes auprès des professionnels de la santé et des établissements de santé) et la tenue d'études ciblées de surveillance de l'innocuité (études de phase IV).

**THÉRAPIE DISPONIBLE** (réfère aussi à « thérapie existante » et « traitements existants ») :

Lorsque les termes ne sont pas autrement définis, la thérapie disponible est interprétée comme la thérapie mentionnée sur l'étiquetage autorisé des produits réglementés. Dans des circonstances inhabituelles, un traitement non étiquetés pour l'usage mais qui est soutenu par des preuves documentaires importantes et convaincantes ainsi que des traitements non réglementés par Santé Canada (par exemple [p. ex.], la chirurgie) peuvent être définis comme de la thérapie disponible. Pour les besoins de la présente ligne directrice, les produits disponibles par l'entremise du Programme d'accès spécial (PAS) ne sont pas considérés comme des « thérapies disponibles ».

## **2.0 CONSEILS SUR LA MISE EN OEUVRE**

### **2.1 Détermination de l'admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AC-C) dans le cas d'une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)**

L'autorisation en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions peut être délivrée pour un médicament avec des preuves d'efficacité clinique prometteuses, pourvu qu'il possède un

profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des avantages/risques et qu'il soit considéré comme de grande qualité<sup>6</sup>.

Avant d'obtenir l'autorisation, le promoteur doit s'engager par écrit à préparer, à mener et à présenter un compte rendu des résultats des essais de confirmation afin d'attester de l'avantage clinique du médicament. La « Lettre d'engagement » doit être jugée satisfaisante par Santé Canada. Le promoteur doit s'engager à entreprendre les essais conformément aux normes scientifiques établies. Les essais doivent être bien conçus et effectués dans les meilleurs délais.

Pour les besoins de la surveillance de l'innocuité du médicament, le promoteur doit accepter une surveillance après la mise en marché accrue et des exigences en matière de rapports qui doivent être précisées dans la lettre d'engagement.

Pour garantir l'emploi sûr du médicament, les conditions auxquelles le médicament est autorisé doivent être clairement énoncées et soulignées dans la monographie de produit, dans la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments (Partie III de la monographie de produit) et (ou) sur l'étiquette pour ce produit. On peut demander au promoteur de s'engager à respecter toute restriction imposée par Santé Canada concernant la publicité et (ou) la distribution du médicament.

Avant d'obtenir l'autorisation, le promoteur doit préparer pour distribution le matériel éducationnel incluant la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments (Partie III de la monographie de produit) à l'intention des patients et des personnes soignantes.

La politique sur les AC-C s'applique aux présentations de drogues indiquées pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie ou d'une affection grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante contre laquelle il n'y a pas de thérapie existante disponible sur le marché canadien qui possède un profil thérapeutique similaire ou pour laquelle la nouvelle présentation démontre une amélioration significative du profil avantages / risques comparativement aux produits de remplacement disponibles.

Pour être admissible en vertu de la politique sur les AC-C, le produit doit aussi être indiqué pour traiter, prévenir ou diagnostiquer un symptôme ou une manifestation grave de cette affection. Par exemple, un produit indiqué pour le soulagement des irritations cutanées légères des patients cancéreux ne peut être admissible en vertu de la politique sur les AC-C, même s'il est clair que l'affection (le cancer) elle-même met la vie en danger.

---

6 Les données chimiques et de fabrication trouvées acceptables à l'examen.

Dans le but d'établir l'admissibilité, la section suivante fournit les directives concernant la manière dont Santé Canada détermine si une affection remplit le critère « grave ». Toutes les affections mettant la vie en danger seront aussi considérées comme des maladies « graves » de sorte qu'aucune distinction ne sera fournie. Dans l'exposé qui suit, toutes les mentions d'affections graves incluront les maladies mettant la vie en danger.

### **2.1.1 Maladies graves ou mettant la vie en danger**

Pour déterminer si une affection est considérée comme « grave », on doit tenir compte des facteurs comme la survie, l'exécution des tâches de la vie quotidienne et la probabilité que si la maladie est laissée non-traitée elle va progresser d'une affection moins sévère à une plus sévère.

Les affections « graves » sont généralement associées à une morbidité ayant des conséquences importantes sur la vie quotidienne. Les variables de morbidité persistante réversible ou récurrente peuvent également suffire à rendre le médicament admissible à une considération en vertu de la politique sur les AC-C, sous réserve que tous les autres critères soient remplis. Par contre, une morbidité insuffisante désignera, en temps normal, une morbidité de courte durée ou qui évolue spontanément vers une guérison.

Les affections graves comprennent, entre autres :

- le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
- tous les autres étapes de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- la maladie d'Alzheimer;
- la sclérose latérale amyotrophique (SLA);
- l'angine de poitrine;
- l'insuffisance cardiaque;
- le cancer; et
- les autres maladies qui sont de toute évidence graves dans leur forme complète.

### **2.1.2 Maladies gravement débilitantes**

L'admissibilité à un AC-C s'étend aux médicaments indiqués pour le traitement de maladies ou d'affections sévèrement débilitantes lorsqu'il existe un besoin médical non satisfait ou pour lesquelles une amélioration sensible du profil avantages / risques de la thérapie est démontrée. De nombreuses maladies chroniques qui sont généralement bien maîtrisées par les thérapies disponibles peuvent avoir des conséquences sévèrement débilitantes. Au nombre de ces maladies figurent les maladies intestinales inflammatoires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type II, le lupus érythémateux disséminé, la dépression et les psychoses. Une fois de plus, Santé Canada exercera son pouvoir discrétionnaire. Les promoteurs qui sollicitent une prise en considération en vertu de la politique sur les AC-C, en s'appuyant sur des preuves cliniques prometteuses, sont requis de faire une brève présentation aux membres du personnel de Santé

Canada, au cours de laquelle des éclaircissements supplémentaires pourraient être fournis (se reporter à la section 2.3 pour de plus amples renseignements).

### **2.1.3 Traitement, prévention ou diagnostic efficace d'une maladie**

Les maladies ou affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitantes pour lesquelles aucune thérapie n'est actuellement mis en marché au Canada constituent un besoin médical évident. Une nouvelle thérapie efficace pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de cette affection rencontrerait donc les critères d'admissibilité en vertu de la politique sur les AC-C.

Le terme « mis en marché » implique que la vente du produit a commencé, selon l'article C.01.014, et que le produit est encore disponible pour la vente (c'est-à-dire que sa production n'a pas été interrompue ou qu'il n'a pas été retiré du marché).

\*Nota : ce critère ne s'applique pas lorsqu'un médicament n'est pas disponible suite à une pénurie.

### **2.1.4 Amélioration significative de l'efficacité et (ou) réduction significative des risques**

Pour que le critère d'un AC-C ci-dessus soit satisfait, le promoteur doit pouvoir démontrer que la thérapie a le pouvoir d'améliorer le profil avantages / risques d'une manière statistiquement significative et cliniquement importante, par rapport aux autres thérapies disponibles sur le marché canadien.

Le potentiel de cette thérapie peut être interprété à partir :

- d'essais portant sur des marqueurs de substitution qu'il convient de valider;
- d'essais de phase II qui nécessiteraient une confirmation au moyen d'essais de phase III, conformément au processus normal de mise au point d'une entité thérapeutique; ou
- d'essais de phase III, où les résultats concernant l'efficacité ou l'innocuité de l'agent en question sont tirés d'un seul essai de petite ou de moyenne taille et doivent être confirmés. Ces essais doivent être la réplique d'essais de base ou d'essais utilisant une méthodologie différente, dont les résultats sont conformes et complémentaires à ceux de l'essai d'origine.



Dans certains cas, des preuves cliniques provenant d'un seul essai à grande échelle, appropriée et bien contrôlée ou d'un essai de base ainsi que des preuves cliniques supplémentaires peuvent être jugés suffisantes pour l'obtention d'une autorisation d'AC sans conditions. De plus, il y a de multiples façons d'établir les preuves cliniques, incluant la revue de la littérature médicale, l'opinion d'experts, la consultation ou les études pharmacocinétiques / pharmacodynamiques.

Les promoteurs qui se préparent à déposer une présentation de drogue pour prise en considération en vertu d'un AC-C sont requis de présenter un bref exposé devant l'équipe d'évaluation de Santé Canada avant de soumettre leur demande, auquel temps des précisions supplémentaires pourront être fournies.

L'évaluation des avantages / risques peut porter sur l'un des aspects suivants :

- l'amélioration de l'une ou de plusieurs des conséquences graves de l'affection sur lesquelles un effet est revendiqué;
- l'effet favorable sur un symptôme ou une manifestation grave de l'affection pour lequel il n'existe aucune thérapie;
- un avantage pour les individus qui ne peuvent tolérer ou qui ne répondent pas aux thérapies existantes;
- la démonstration de l'efficacité, en association avec d'autres agents importants, lorsqu'aucune information n'est disponible ou lorsque l'association avec une ou des thérapies existantes n'est pas réalisable pour des considérations d'innocuité ou d'efficacité;
- la démonstration que le nouvel agent peut procurer des avantages semblables à ceux des thérapies existantes tout a) en évitant une toxicité grave des thérapies existantes et (ou) b) en évitant une toxicité moins grave commune à la thérapie qui se solde par l'interruption du traitement de la maladie grave; et
- la capacité de procurer un avantage semblable aux thérapies existantes, tout en démontrant de l'amélioration de certains facteurs, tel que l'observance du traitement ou sa commodité, ce qui en dernier ressort exerce un effet favorable sur les conséquences graves.

La référence suivante peut être consultée pour des directives supplémentaires :

*Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products*, Food and Drug Administration, mai 1998 (disponible seulement en anglais).

## **2.2 Détermination de l'admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AC-C) dans le cas d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) ou d'un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN)**

Un avis de conformité en vertu de la politique sur les AC-C peut être délivré pour une PADN et un SPADN. Un médicament innovateur pour lequel un AC en vertu de la politique d'AC-C a été émis et pour lequel un promoteur-innovateur se doit, jusqu'à maintenant, de remplir les conditions décrites dans la lettre d'engagement peut être utilisé comme produit de référence canadien (PRC).

Dans les cas où une PADN ou un SPADN renvoie à un PRC pour lequel un ou plusieurs essais de confirmation sont en cours ou dont les résultats n'ont pas été présentés à Santé Canada ou examinés par Santé Canada, la présentation du médicament générique doit :

a) contenir tous les renseignements et tout le matériel nécessaires pour se conformer aux exigences des articles C.08.002.1 et C.08.005.1, en application de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues (RAD)*; et

b) en vertu de l'article C.08.002.1(3)(d) du *RAD*, le promoteur de la PADN ou du SPADN devra prendre des engagements semblables, mais pas forcément identiques à ceux pris par le promoteur du PRC.

Avant d'obtenir l'autorisation, le promoteur d'un médicament générique qui soumet la PADN ou le SPADN doit s'engager à faire au moins ce qui suit :

- effectuer une surveillance après la mise en marché accrue dans le but de surveiller l'innocuité du médicament et présenter un compte rendu des résultats;
- veiller à ce que les conditions auxquelles le médicament est autorisé soient clairement soulignées dans la monographie de produit, dans la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments et sur l'étiquette du produit afin de garantir l'utilisation sûre du médicament. Le promoteur pourrait aussi devoir s'engager à se conformer aux restrictions imposées par Santé Canada sur la publicité et (ou) la distribution du médicament; et
- préparer le matériel éducationnel y compris la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments à l'intention des patients et des soignants.

Le promoteur qui soumet une PADN ou un SPADN pourrait également devoir s'engager par écrit à préparer et à mener des essais de confirmation pour attester l'avantage clinique du médicament et à en présenter les résultats. La nécessité de mener des essais de confirmation par les promoteurs

dans le cas d'une PADN sera déterminée au cas par cas par le bureau au moyen d'une évaluation clinique appropriée. Un exemple de situation où il serait nécessaire pour un promoteur d'une PADN de mener un essai de confirmation serait celui où le promoteur du PRC retire son médicament du marché avant de terminer le ou les essais de confirmation ou d'en présenter les résultats. Dans ce cas, le promoteur de la PADN pourrait devoir fournir des données pour confirmer l'avantage clinique du médicament. La nécessité de mener l'essai et le contenu de celui-ci seraient réévalués selon l'article C.08.002.1(3)(d). Comme dans le cas du PRC, les engagements pris par le promoteur pour confirmer l'avantage clinique du médicament seront exposés en détail par le promoteur dans sa Lettre d'engagement ou dans sa Lettre d'engagement modifiée. La Lettre d'engagement doit être rédigée pour satisfaire aux exigences de Santé Canada avant que le médicament soit approuvé.

Le promoteur qui soumet une PADN ne devra pas **automatiquement** mener des essais de confirmation. Certains facteurs seront pris en compte, comme l'état d'avancement du ou des essais de confirmation originaux, la possibilité qu'un nouvel essai de confirmation nuise au recrutement des essais originaux et des essais ultérieurs et crée une concurrence pour les mêmes ressources de recherche matérielles et humaines, potentiellement limitées, nécessaires pour mener l'essai et les considérations d'ordre éthique liées aux essais menés en double. En tenant compte de ces facteurs, Santé Canada veut éviter les retards inutiles dans le déroulement des essais de confirmation qui pourraient aller à l'encontre de l'objectif de la politique sur les AC-C qui consiste à « créer des mécanismes permettant de mener à bien des essais de confirmation pour attester l'avantage clinique d'un médicament ».

### **2.3 Prise en considération en vue d'une autorisation de mise en marché en vertu de la politique d'Avis de conformité avec conditions (AC-C) et évaluation**

Pour être prises en considération en vertu de la politique sur les AC-C, les PDN / SPDN et les PADN / SPADN doivent remplir les critères énumérés dans la section intitulée *Portée et application* du présent document.

Dépôt d'une PDN ou d'un SPDN

On peut prendre en considération une PDN ou un SPDN aux fins d'un AC-C dans l'une des deux situations suivantes :

#### *Suite à l'achèvement de l'évaluation*

- 1) Lorsqu'un promoteur a soumis une présentation de drogue pour une évaluation<sup>7</sup>,

---

<sup>7</sup> Lorsqu'une présentation est déposée sans demande de prise en considération préalable en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) (annexe 7a), les promoteurs peuvent demander un traitement prioritaire. Un produit qui obtient le statut de traitement prioritaire peut

Santé Canada peut déterminer, après avoir terminé l'évaluation des données soumises, que la preuve prometteuse d'efficacité fournie peut être considérée comme substantielle<sup>8</sup>. Toutefois, dans de telles circonstances, Santé Canada estime important de surveiller le produit après la mise en marché en établissant des conditions et l'exigence selon laquelle le promoteur s'engage à effectuer d'autres essais de confirmation; ceux-ci doivent être précisés dans une Lettre d'engagement. Dans de telles circonstances, les promoteurs seraient contactés afin de discuter d'une possible prise en considération en vertu de la politique sur les AC-C.

*Demande de prise en considération préalable en vertu de la politique sur les AC-C (avant de commencer l'évaluation)*

- 2) Les promoteurs qui demandent une prise en considération préalable, en vertu de la politique sur les AC-C, peuvent être autorisés à déposer une présentation de drogue auprès de la direction appropriée de Santé Canada.

Le promoteur **est requis** de faire une présentation pré-PDN ou pré-SPDN à la direction compétente de Santé Canada en soulignant les preuves de l'efficacité fournies dans la présentation. Les promoteurs devraient soumettre un dossier d'information préalable à la présentation, avant la tenue de la réunion, à la direction compétente de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, les promoteurs peuvent contacter la direction compétente.

Dans les 10 jours ouvrables suivant la rédaction finale du procès-verbal de la réunion, Santé Canada avisera le promoteur de l'admissibilité de sa présentation de drogue pour dépôt et considération en vertu de la politique sur les AC-C.

Si Santé Canada n'a aucune objection, le promoteur peut soumettre la présentation de drogue en vue d'un examen préliminaire dans les 60 jours suivant la réception de l'avis d'admissibilité. La présentation de drogue doit contenir toutes les données et tous les matériels nécessaires pour bien évaluer l'innocuité, la qualité et l'efficacité clinique du médicament. Les promoteurs doivent alors préciser clairement que le produit est déposé pour considération en vertu de la politique sur les AC avec conditions. Les présentations de drogue considérées conformément à la politique sur les AC-C sont assujetties à la *Ligne directrice sur la gestion des présentations de drogues* et le règlement applicable concernant les frais.

---

obtenir un AC-C à la discrétion du bureau ou du centre d'évaluation.

8 La preuve peut être vue comme substantielle dans le contexte de la maladie traitée à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et des progrès réalisés dans le traitement, la prévention ou le diagnostic de la maladie.

Les promoteurs qui déposent des présentations de drogue pour considération en vertu de la politique sur les AC-C sans avoir complété les exigences ci-dessus et sans avoir reçu un avis d'admissibilité seront rejetées à l'examen préliminaire.

Les présentations déposées pour prise en considération préalable en vertu de la politique sur les AC-C, sur la base de preuves cliniques prometteuses, ne peuvent prétendre au statut de traitement prioritaire. Suite à l'acceptation après l'examen préliminaire, de telles présentations seront soumises à un délai cible de 200 jours civils<sup>9</sup> (+ 10 jours pour la Division des politiques sur les présentations et renseignements + 25 jours pour l'examen préliminaire) et seront vérifiées conformément aux normes de mesure du rendement (annexe 6b).

### **Dépôt d'une PADN ou d'un SPADN**

Une soumission à une PADN ou un SPADN sera prise en considération aux fins de la délivrance d'un AC-C dans les cas où un AC-C a été délivré au PRC. Dans les cas où aucun AC-C n'a été délivré au PRC, la soumission à une PADN sera prise en considération en vertu de la politique sur les AC-C seulement par l'intermédiaire de la PDN ou du SPDN pour une nouvelle indication compatible avec l'objectif de la politique sur les AC-C.

Une soumission à une PADN ou un SPADN qui renvoie à un PRC auquel un AC-C a été délivré sera assujéti à un délai cible de 180 jours (se reporter à l'annexe 6c pour de plus amples renseignements).

Pour toute question sur la procédure, s'adresser à la direction compétente de Santé Canada :

### **Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (*en choisir un*)**

#### **Pour les présentations de produits biothérapeutiques et radiopharmaceutiques :**

Bureau des affaires réglementaires  
Direction des produits biologiques et thérapies génétiques  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada  
100 promenade Églantine  
Indice de l'adresse 0601C  
Pré Tunney  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Téléphone : 613-957-1722

---

<sup>9</sup> Compte tenu du statut prioritaire de la présentation et du temps supplémentaire requis pour déterminer la validité des critères d'évaluation dans le cadre de discussions et de consultations internes, le délai d'évaluation anticipé est de 200 jours civils.

Télécopieur : 613-946-9520  
Courriel : dpbtg\_bar@hc-sc.gc.ca

OU

**Direction des produits thérapeutiques** (*en choisir un*)

Pour les PDN ou les SPDN :

Directeur, Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)  
aux soins (a/s) Division de la gestion de projets réglementaires desservant le BMOSR  
Santé Canada  
101 promenade Tunney's Pasture  
Indice de l'adresse 0202D2  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Télécopieur : 613-941-1365

Directeur, Bureau de gastroentérologie, maladies infectieuses et virales (BGMIV)  
a/s Division de la gestion de projets réglementaires desservant le BGMIV  
Santé Canada  
101 promenade Tunney's Pasture  
Indice de l'adresse 0202B  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Télécopieur : 613-941-1183

Directeur, Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques (BCASN)  
a/s Division de la gestion de projets réglementaires desservant le BCASN  
Santé Canada  
101 promenade Tunney's Pasture  
Indice de l'adresse 0202A1  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Télécopieur : 613-941-1668

Pour les PADN ou les SPADN renvoyant à un PRC pour lequel un AC-C a été délivré :

Bureau des sciences pharmaceutiques  
a/s Division de la gestion des projets réglementaires desservant le BPS  
101 promenade Tunney's Pasture  
Indice de l'adresse 0202A1  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Télécopieur : 613-957-3989

**Toutes les présentations doivent être envoyées au Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>).

#### **2.4 Processus de révision et dépôt de demandes subséquentes pour la prise en considération pour un Avis de conformité avec conditions (AC-C)**

Dans le cas où une première demande de prise en considération pour un AC-C est rejetée, les promoteurs peuvent déposer une demande de révision de la décision, conformément à la procédure exposée dans la ligne directrice de Santé Canada *Ligne directrice à l'intention de l'industrie Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain*. Les promoteurs peuvent également déposer une deuxième demande de prise en considération pour la même indication, 60 jours après la date de la première demande. Les nouveaux renseignements soutenant l'admissibilité à un AC-C doivent être concluants, c.-à-d. qu'ils doivent faire état des résultats d'autres essais cliniques en cours. La demande sera rejetée s'il y a absence de nouveaux renseignements. La réanalyse des données visant à éclaircir les motifs du rejet de la première demande s'inscrit dans la procédure de révision et ne doit pas servir de fondement à une demande subséquente.

Dans le cas où la deuxième demande de prise en considération pour un AC-C est rejetée, les promoteurs peuvent déposer une demande de révision de la deuxième décision. Conformément à la section 5.1 de la ligne directrice de Santé Canada, *Ligne directrice à l'intention de l'industrie Révision des décisions finales sur les présentations de drogues pour usage humain*, le rejet d'une première ou d'une deuxième demande de prise en considération préalable en vertu de la *Politique sur les avis de conformité avec conditions* est admissible à une révision. Toutefois, les promoteurs doivent déposer seulement *soit* une demande de révision du premier rejet *soit* une deuxième demande de prise en considération préalable - ils ne peuvent pas déposer les deux.

## 2.5 Délivrance et réponse : Avis d'admissibilité à un Avis de conformité avec conditions (AA-AC-C)

Lorsque les données présentées ont été évaluées et sont jugées admissibles en vertu de la politique sur les AC-C, la direction compétente de Santé Canada contactera le promoteur afin de discuter des particularités de la présentation, des engagements et de la prise en considération possible en vertu de la politique sur les AC-C. Après avoir discuté avec le promoteur, Santé Canada émettra un avis d'admissibilité à un avis de conformité avec conditions (AA-AC-C). L'AA-AC-C précisera que la présentation est admissible à un AC en vertu de la politique sur les AC-C, et énumérera les preuves cliniques supplémentaires que les essais de confirmation devront fournir<sup>10</sup>, les responsabilités relatives à la surveillance après la mise en marché, de même que toute exigence en matière de publicité, d'étiquetage ou de distribution. L'évaluation de la présentation prendra fin dès que l'avis d'admissibilité à un AC-C aura été délivré. Le promoteur doit alors fournir à Santé Canada les documents suivants dans les 30 jours qui suivent la réception de l'AA-AC-C :

- a) *Tout renseignement supplémentaire requis par Santé Canada*

La section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments (Partie III de la monographie de produit) et une monographie de produit (MP) conformes aux exigences indiquées aux sections 5.2.1 et 5.2.2 sont requises afin d'appuyer l'autorisation de mise en marché du médicament.

En plus, on peut demander au promoteur de fournir des renseignements supplémentaires sans délai.

- b) *Le cas échéant, le plan initial des essais de confirmation proposés et la justification qui permettra de faire le lien entre les « preuves cliniques prometteuses » et les essais de confirmation proposés. De même, le sommaire de tout essai convenu sur la surveillance de l'innocuité.*

Le promoteur doit fournir le synopsis ou l'aperçu des essais de confirmation (méthodologie, population, etc.) attestant l'avantage clinique du médicament, ainsi que la justification qui permettra de faire le lien entre les résultats escomptés de l'essai de confirmation et les allégations concernant l'indication et l'efficacité du produit pour lesquelles des « preuves cliniques prometteuses » ont été présentées.

---

<sup>10</sup> S'applique aux présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) et aux suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour lesquels Santé Canada a déterminé qu'il convient de mener des essais de confirmation.



Il est entendu que lorsqu'une autorisation en vertu de la politique sur les AC-C est délivrée, des essais de confirmation peuvent déjà être en cours au Canada ou dans d'autres pays. Ces essais peuvent être acceptés à la discrétion de Santé Canada. Les facteurs qui seront pris en considération incluent la méthodologie des essais, les paramètres cliniques et les mesures de l'innocuité. Lorsque les essais en cours ne correspondent pas directement aux essais de confirmation exigés dans l'AA-AC-C, les essais en cours doivent être reliés, et accompagnés d'une justification des résultats anticipés des essais de confirmation exigés.

- c) *Une lettre signée par le président-directeur général, ou un signataire autorisé délégué, précisant que si le promoteur accepte ou non que la présentation soit prise en considération en vertu de la politique sur les AC-C. \*Nota : Advenant que le promoteur n'accepte pas que la présentation soit prise en considération comme AC en vertu de la politique sur les AC-C, un Avis de non-conformité (AN-C) sera alors délivré.*

L'engagement à mener une surveillance après la mise en marché additionnelle, les exigences relatives à la publicité et à la distribution et l'engagement à entreprendre tout essai clinique demandé pour confirmer l'avantage clinique du produit sont des exigences associées à la délivrance d'un AC se qualifiant en vertu de la politique sur les AC-C. À ce titre, en vue de procéder avec des considérations ultérieures, le promoteur doit tout d'abord fournir une lettre indiquant son accord à la considération de la présentation comme telle. Les présentations sont assujetties au règlement applicable concernant les frais.

- d) *Une ébauche de Lettre d'engagement signée par le président-directeur général ou un signataire autorisé désigné par le promoteur dont le contenu et la forme satisfont aux exigences de Santé Canada.*

Avant d'obtenir l'autorisation de soumettre la présentation, le promoteur doit soumettre une Lettre d'engagement signée par le président-directeur général ou un signataire autorisé désigné, dont le contenu et la forme satisfont Santé Canada. L'information spécifique à la Lettre d'engagement est précisée à la section 4.0.

La réponse à l'AA-AC-C doit préciser le numéro de contrôle de la présentation et être adressée à la direction compétente.

## 2.6 Acceptation des conditions et délivrance de l'Avis de conformité avec conditions (AC-C)

Sur réception de la réponse du promoteur à l'AA-AC-C, Santé Canada entreprendra l'examen de l'information supplémentaire fournie, dans un délai de 30 jours. Si l'information est jugée acceptable, Santé Canada déterminera avec le promoteur les conditions associées à la délivrance de l'AC et de la Lettre d'engagement.

Une fois l'autorisation reçue, l'AA-AC-C affiché sur le site Web de Santé Canada sera épuré de tous les renseignements de nature exclusive.

## 2.7 Note

Dans le cas des PDN ou des SPDN examinés qui ont reçu une autorisation en vertu de la politique sur les AC-C ou dans le cas des présentations des PADN ou des SPADN pour lesquels des essais de confirmation sont exigés, l'AC-C sera délivré avec la note suivante :

*Vous avez pris l'engagement d'effectuer dans les meilleurs délais des études bien conçues afin de confirmer l'avantage clinique de ce médicament. Vous avez également pris l'engagement de fournir du matériel éducationnel approprié, de satisfaire à tout engagement en matière de surveillance après la mise en marché et de respecter toute exigence en matière de publicité, d'étiquetage et de distribution applicable au médicament. La non-observation partielle ou totale de ces engagements pourra être interprétée comme suggestion, entre autre choses, de la possibilité de témoignage insuffisant, à ce moment, pour établir l'efficacité du médicament aux fins recommandées. Par conséquent, considération sera donnée à l'action réglementaire, pour le retrait du médicament du marché, aux fins recommandées, en vertu de la Loi sur les aliments et drogues et de son Règlement.*

Dans le cas des présentations des PADN ou des SPADN examinés pour lesquelles une autorisation a été accordée en vertu de la politique sur les AC-C et pour lesquelles aucun essai de confirmation n'est exigé, l'AC-C sera délivré avec la note suivante :

*Vous avez pris l'engagement de fournir le matériel éducationnel approprié, de satisfaire à tout engagement en matière de surveillance après la mise en marché et de respecter toute exigence en matière de publicité, d'étiquetage et de distribution applicable au médicament. La non-observation partielle ou totale de ces engagements peut se traduire par de possibles mesures réglementaires en vue de retirer du marché le produit aux fins recommandées, en vertu du Règlement sur les aliments et drogues.*

### 3.0 ENGAGEMENTS APRÈS LAS MISE EN MARCHÉ

#### 3.1 Essais de confirmation

Les promoteurs doivent s'engager à préparer et à mener des essais de confirmation<sup>11</sup> pour attester de l'avantage clinique du médicament. Le promoteur doit fournir une brève description des essais de confirmation et indiquer le moment où ils commenceront et se termineront. La nature et la portée de ces essais de confirmation doivent être jugées satisfaisantes par Santé Canada. Les détails concernant ce qui précède feront l'objet d'un accord dans le cadre de discussions entre Santé Canada et les promoteurs. Le promoteur doit s'engager à mener tout essai conformément aux normes scientifiques établies. Les essais doivent être bien conçus et commencer dans les plus brefs délais.

#### 3.2 Présentation des rapports d'étape annuels sur les essais de confirmation et les autres essais en cours

Les promoteurs doivent présenter à Santé Canada des rapports d'étape annuels sur le déroulement des essais de confirmation en cours. Le bref rapport d'étape annuel doit comprendre un résumé des engagements, une déclaration sur l'état d'avancement de l'essai (essai de confirmation à venir, en cours, retardé, abandonné ou dont les résultats ont été présentés), des renseignements détaillés sur cet état d'avancement et une description des mesures prises en conséquence. Un modèle de rapport d'étape sur les essais de confirmation en cours est présenté à l'annexe 4. Le rapport d'étape annuel doit être présenté dans les 60 jours suivant la date de délivrance de l'autorisation de mise en marché ou à une date convenue au moment de la délivrance de l'autorisation de mise en marché. Les détails concernant les exigences relatives à la présentation du rapport d'étape annuel et à sa cessation seront indiqués dans la Lettre d'engagement. Si le contenu du rapport suscite des questions, Santé Canada en avisera le promoteur dans les 90 jours suivant la réception du rapport. S'il ne suscite aucune question, un accusé de réception sera envoyé au promoteur.

#### Définitions de l'état d'avancement actuel d'un essai de confirmation :

**À venir :** Le promoteur n'a pas encore commencé l'essai de confirmation.

**En cours :** L'essai de confirmation respecte l'échéancier fixé ou se déroule plus rapidement que prévu. Les résultats des essais de confirmation n'ont pas été présentés à Santé Canada.

---

<sup>11</sup> S'applique aux présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) ou aux suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour lesquels Santé Canada a déterminé que des essais de confirmation étaient nécessaires.

**Retardé :** L'essai de confirmation se déroule moins rapidement que prévu. Des difficultés de recrutement, des retards dans l'analyse des résultats ou un retard dans le dépôt de la présentation (SPDN-C) à Santé Canada sont des exemples d'un état d'avancement retardé.

**Abandonné :** Le demandeur a mis fin à l'essai avant que celui-ci soit terminé et n'a pas encore présenté à Santé Canada le rapport final sur l'essai. Un essai auquel on doit mettre fin parce qu'il n'est plus possible de poursuivre la recherche dans le cas de certains groupes de traitement constitue un exemple d'essai abandonné. Pour des raisons particulières liées à l'innocuité, à l'efficacité ou à la qualité du médicament, Santé Canada doit être avisé dans les 15 jours suivant l'abandon de l'essai (voir la section 3.4.4).

**Résultats présentés :** Le promoteur a présenté à Santé Canada un rapport final sur l'essai et la présentation est actuellement évaluée.

**Engagement respecté :** Santé Canada a évalué le rapport final sur l'essai déposé sous la forme d'un SPDN-C et a délivré un avis de conformité indiquant que le promoteur a respecté son engagement.

### 3.3 Présentation des résultats des essais de confirmation

Les résultats définitifs des essais de confirmation doivent être présentés sous la forme d'un « SPDN-C » dans les délais convenus<sup>12</sup>. Si plus d'un essai de confirmation est en cours, les résultats finals peuvent être présentés séparément. Les présentations seront traitées conformément à la *Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues* et seront assujetties au règlement applicable concernant les frais. Les promoteurs recevront un avis sur chacun de ses SPDN-C. Toutefois, les conditions associées à l'AC resteront en vigueur jusqu'à ce que tous les éléments précisés dans la Lettre d'engagement soient jugés acceptables par Santé Canada.

Les renseignements figurant dans le SPDN-C ne concernent que l'indication initiale ou les conditions d'emploi pour lesquelles l'AC a été délivré. Des renseignements additionnels pour appuyer une indication élargie ne sont pas acceptables et doivent être soumis dans le cadre d'une autre PDN ou d'un autre SPDN, avec des renvois aux renseignements sur la composition chimique et la fabrication qui sont contenus dans la présentation originale.

Les résultats des essais supplémentaires portant sur l'innocuité ainsi que ceux des autres essais doivent être soumis sous la forme de présentation qui convient conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* et au document intitulé *Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : document sur l'innocuité et l'efficacité*.

---

12 L'échéancier et les critères pour la présentation des rapports d'étape sont négociés avec le promoteur avant la rédaction de la lettre d'engagement sous sa forme définitive.

Santé Canada a instauré des procédures de surveillance après la mise en marché accrue pour tous les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C, notamment le suivi régulier des conditions visées par l'AC et une surveillance active. Si de telles mesures ne permettent pas de confirmer les renseignements sur l'innocuité et l'efficacité soumis dans la présentation originale, des mesures réglementaires appropriées seront prises pour assurer la sécurité des patients traités. Dans ce cas, le délai cible pour l'évaluation d'un SPDN-C ne sera pas écourté. Les SPDN-C seront évalués et autorisés par ordre d'arrivée, sous réserve que les délais standard de présentation aient été respectés.

Le promoteur doit aussi soumettre à Santé Canada un supplément ou un préavis de modification s'il désire demander l'autorisation d'apporter des changements à toute allégation concernant le médicament en question. Conformément à l'article C.08.003(2)(h) du *Règlement sur les aliments et drogues*, les données susceptibles d'améliorer l'utilisation sans risque du médicament nécessitant la modification du libellé des sections consacrées aux contre-indications, aux mises en garde et précautions et (ou) aux effets indésirables de la monographie de produit, doivent être soumises à Santé Canada dès que les données auront été obtenues.

\*Nota : Le fait pour un promoteur de ne pas entreprendre ou de ne pas terminer des essais de confirmation pourrait amener Santé Canada à douter de l'innocuité et de l'efficacité du produit à ce stade. Le fait de ne pas fournir les résultats des essais de confirmation à la date précisée pourrait aussi être interprété comme un manque de preuve suffisante, à ce stade-ci, pour établir l'efficacité d'un médicament dans les indications recommandées. Dans un cas comme dans l'autre, l'examen sera confié au directeur qui pourra envisager de se prévaloir des dispositions de l'article C.01.013 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les présentations doivent être envoyées à la direction compétente.

### **3.4 Surveillance de l'innocuité**

Les produits pour lesquels un AC a été délivré, en vertu de la politique sur les AC-C, feront l'objet d'une surveillance après la mise en marché accrue.

#### **3.4.1 Déclaration des effets indésirables**

Les promoteurs doivent déclarer, dans un délai de 15 jours, tous les effets indésirables (EI) graves qui sont survenus au Canada et tous les EI graves imprévus qui sont survenus à l'extérieur du pays à la Direction des produits de santé commercialisés, conformément aux règlements (C.01.016) et aux lignes directrices en vigueur. Les promoteurs peuvent obtenir l'information concernant les EI reçus par Santé Canada, incluant ceux reçus directement des professionnels de la santé et (ou) des consommateurs en accédant au sous-ensemble consultable de la base de donnée Canada Vigilance qui est disponible sur le site Web de Santé Canada à <http://hc-sc.gc.ca/mps/medeff/vigilance-fra.php>. De plus, des demandes pour des données sur les EI dans

un format “standard line listing” peuvent être obtenus directement du programme Canada Vigilance. Les demandes pour de l’information additionnelle qui n’est pas fournie dans les formats standards incluant les rapports de cas originaux d’EI peuvent être faites par le biais de l’Accès à l’information.

Santé Canada  
Directeur/Coordonnateur de l’accès à l’information et de la protection des renseignements personnels  
1010, rue Somerset ouest  
1<sup>er</sup> étage, Indice d’adresse 2301D  
Ottawa, (Ontario)  
K1A 0K9

Téléphone : 613-954-8744  
Télécopieur : 613-941-4541  
Courriel : [atip-aiprp@hc-sc.gc.ca](mailto:atip-aiprp@hc-sc.gc.ca)

Il est préférable de faire parvenir les EI par télécopieur **ou** par la poste. Toutes les déclarations d’EI doivent être envoyées au :

Programme Canada Vigilance  
Bureau de l’information sur l’innocuité et l’efficacité des produits de santé commercialisés  
Direction des produits de santé commercialisés  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada  
Pré Tunney  
Indice d’adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Pour de plus amples renseignements sur la déclaration d’EI, référer au *Document d’orientation à l’intention de l’industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés, 17 mars 2011*.

Les déclarations des événements indésirables et des EI liés aux médicaments commercialisés survenant au cours des essais de confirmation sous réserve des demandes d’essai clinique décrites dans la Lettre d’engagement, **ne** doivent **pas** être expédiées au programme Canada Vigilance. Ces déclarations doivent être envoyées par télécopieur au :

**613-941-2121** pour les produits pharmaceutiques de la Direction des produits thérapeutiques

ou

**613-957-0364** pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

Les réactions indésirables graves et imprévues, assujetties au régime de déclaration rapide, sont celles considérées comme étant spécifique au médicament. Veuillez référer à la section 12.3 de la Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques - Demandes d'essais cliniques pour clarification et de plus amples détails. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada.

### **3.4.2 Rapports de surveillance après la mise en marché**

Dans le cas d'un médicament pour lequel un AC a été délivré en vertu de la politique sur les AC-C, les promoteurs doivent inclure dans la Lettre d'engagement au moins une disposition par laquelle ils informent par écrit Santé Canada des conclusions de l'analyse de leur rapport de synthèse annuel. Ce document doit indiquer s'il s'est produit « un changement significatif du profil avantages / risques du médicament lié à son utilisation sécuritaire ». En présence ou en l'absence d'un changement significatif du profil avantages / risques du médicament, le promoteur doit aussi justifier ses conclusions. La documentation à présenter à Santé Canada peut être fondée sur la partie 9.0 du rapport périodique de pharmacovigilance (RPP) intitulée *Résumé de l'innocuité globale*.

D'autres renseignements sur l'innocuité peuvent être exigés périodiquement. Cette exigence peut être déterminée au moment de l'évaluation précédant ou suivant la mise en marché.

#### **Critères d'un « changement significatif du profil avantages / risques » :**

Une modification de la fréquence ou de la gravité d'un risque connu ou la mise en évidence d'un risque inconnu à ce jour constituent des exemples d'un « changement significatif lié à l'utilisation sécuritaire du médicament » dans le cas des médicaments pour lesquels un AC a été délivré en vertu de la politique sur les AC-C. La source des données ne doit pas se limiter à (aux) indication(s) approuvée(s), mais d'autres sources, comme des données provenant d'essais cliniques en cours menés auprès d'autres populations de patients, devraient aussi être présentées.

#### **Fréquence des rapports de surveillance après la mise en marché :**

Dans le cas des PDN et des PADN, le document de surveillance après la mise en marché sera présenté annuellement. Lorsque, dans le cadre de la préparation du rapport de synthèse annuel, le fabricant conclut à un changement important du profil avantages / risques, il doit en aviser sans

tarder la Direction des produits thérapeutiques (DPT) / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques (DPBGT) par écrit (article C.01.018(4) du *Règlement sur les aliments et drogues [RAD]*).

En vertu de l'article C.01.018(5) du *RAD*, la DPT / DPBGT peut exiger un rapport de synthèse annuel ou un rapport provisoire ainsi que les fiches d'observation. Il est préférable de présenter les rapports sous forme de rapport périodique de pharmacovigilance (RPP) conformément aux normes définies dans la directive E2C(R1) de l'ICH<sup>13</sup>.

De plus, en vertu de l'article C.01.019 du *RAD*, la DPT / DPBGT peut demander par écrit au fabricant de lui présenter, dans le délai imparti, un rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation. Ce rapport de synthèse doit comprendre une analyse critique et concise des réactions indésirables à la drogue et des réactions indésirables graves à la drogue, ainsi que les fiches d'observation portant sur tout ou partie des réactions indésirables à la drogue et réactions indésirables graves à la drogue connues du fabricant. Le contenu du rapport sera déterminé en fonction du délai accordé pour présenter le document. Le rapport doit comprendre au moins une analyse du risque présenté par le produit d'après les données disponibles ainsi que les conclusions sur l'innocuité du produit commercialisé au Canada.

L'analyse relative aux produits pour lesquels un AC-C a été délivré doit être envoyée en format Electronic Common Technical Document (eCTD) au Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>) au sein de la Direction de la gestion des ressources et des opérations.

Les questions liées aux procédures se rapportant à la présentation de l'analyse ou aux RPP-C doivent être adressées au Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>) par téléphone au numéro 613-941-7281 ou par courriel à l'adresse OSIP-BPPI@hc-sc.gc.ca. Les questions précises liées au contenu doivent être adressées au Bureau des produits pharmaceutiques et des instruments médicaux commercialisés de la Direction des produits de santé commercialisés.

---

13 Les détails concernant la présentation du rapport de synthèse annuel se trouvent à la section 5.3 du document intitulé *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés* (17 mars 2011).



### 3.4.3 Surveillance active

On peut demander que les promoteurs assument des responsabilités en matière de surveillance active pour surveiller efficacement tous les aspects liés à l'innocuité du médicament. Les détails en matière de surveillance après la mise en marché (y compris les responsabilités de surveillance active) seront déterminés au cas par cas, à l'issue de discussions entre Santé Canada et le promoteur. Dans de tels cas, on s'attend à ce que le promoteur participe activement à la création des rapports de cas qui seront présentés à Santé Canada.

Parmi les exemples de surveillance active, signalons les essais ciblés de surveillance de l'innocuité (dans les hôpitaux et les établissements de santé), la surveillance des événements médicamenteux, les registres et les centres sentinelles.

### 3.4.4 Notification et rapport sur des questions spécifiques

Les promoteurs sont avisés qu'il leur sera demandé par Santé Canada :

- a) d'avertir Santé Canada dans les quinze (15) jours si un groupe d'experts ou un comité consultatif a été chargé, dans un pays étranger, de se pencher sur une question ayant trait à l'innocuité, à l'efficacité ou à la qualité du produit concerné ou si des mesures de réglementation significatives ont été prises dans un autre pays, notamment l'ordre d'émettre une mise en garde ou un avis sanitaire ou de retirer un produit du marché; et
- b) de préparer et de soumettre un rapport sur le problème qui a motivé la mesure prise par le pays étranger. Ce rapport doit être transmis à Santé Canada dans les 30 jours suivant l'avis. Ce délai peut être négocié avec Santé Canada, dès lors que la question en jeu justifie un délai supplémentaire pour permettre de réunir toutes les données voulues.

Les notifications et les rapports doivent être adressés au Bureau des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des instruments médicaux commercialisés de la Direction des produits de santé commercialisés.

## 4.0 RÉDACTION DE LA LETTRE D'ENGAGEMENT

Avant l'autorisation en vertu de la politique sur les AC-C, les promoteurs sont tenus de soumettre une ébauche de Lettre d'engagement, pour satisfaire en partie aux exigences de Santé Canada, en réponse à un AA-AC-C.

La lettre d'engagement est rédigée par le promoteur et soumise à Santé Canada qui la commentera et l'autorisera. La Lettre doit contenir les renseignements suivants :

#### 4.1 LISTE DES ESSAIS DE CONFIRMATION<sup>14</sup>

La phrase suivante ou toute phrase également acceptable doit apparaître au début de la liste des essais de confirmation :

« Conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) nous acceptons par la présente l'AC pour <nom du produit> indiqué pour l'usage dans/pour <...>. Nous acceptons également, comme condition à l'autorisation pour <nom du produit>, de faire parvenir à Santé Canada un supplément à une présentation de drogue nouvelle - Confirmation (SPDN-C) qui inclura : »

Les promoteurs doivent fournir le sommaire des essais de confirmation qu'ils entendent mener pour vérifier l'avantage clinique du médicament et en préciser les échéanciers approximatifs. Les modalités applicables feront l'objet de discussions entre Santé Canada et les promoteurs. Le promoteur doit s'engager à entreprendre ces essais conformément aux standards scientifiques. Les essais doivent être bien conçus et effectués dans les meilleurs délais. Les promoteurs doivent également accepter de présenter un rapport d'étape annuel, tel qu'indiqué à la section 3.2.

#### 4.2 Engagements relatifs à la surveillance après la mise en marché

Le promoteur doit inclure un paragraphe dans lequel il s'engage à présenter par écrit à Santé Canada un résumé annuel des changements au profil avantages / risques du médicament ou un avis indiquant l'absence de tels changements, jusqu'à ce que les conditions aient été remplies et que Santé Canada les ait retirées de l'AC. De plus, le paragraphe devrait inclure les engagements liés à une surveillance après la mise en marché accrue, dont la déclaration des effets indésirables (EI) et les responsabilités d'une surveillance active.

\*Nota : Les détails se rapportant à la surveillance après la mise en marché (y compris les responsabilités en matière de surveillance active) seront déterminés au cas par cas, à l'issue de discussions entre Santé Canada et le promoteur.

#### 4.3 Exigences en matière de publicité, de distribution et d'étiquetage

Un paragraphe qui précise les exigences convenues en matière de publicité, d'étiquetage ou de distribution applicables au produit doit être inclus. Il faut aussi inclure une mention indiquant que des versions révisées de la monographie de produit seront fournies à mesure que l'information sera disponible.

---

14 S'applique aux présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) ou aux suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour lesquels Santé Canada a déterminé que des essais de confirmation étaient nécessaires.

#### **4.4 Notification et rapport des préoccupations sur des questions spécifiques**

Les promoteurs doivent inclure, dans la lettre d'engagement, une clause mentionnant qu'il s'engage à respecter la section 3.4.4 - Notification et rapport des préoccupations sur des questions spécifiques.

#### **4.5 Autres essais cliniques en cours**

Une liste complète des essais cliniques supplémentaires en cours reliés au produit devrait être fournie en bref sous forme d'annexe à la Lettre d'engagement. Tous les essais en cours<sup>15</sup>, à l'exception des essais de confirmation déjà autorisés, doivent être déposés au bureau/centre concerné et classés conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* et au document intitulé *Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité (AC)*.

Les essais cliniques en cours ne sont pas nécessairement liés aux conditions contenues dans la présentation pour l'obtention de l'AC-C. Dans tous les cas, les aspects d'innocuité des essais en cours ne peuvent être exclus de l'évaluation de la présentation.

#### **4.6 Autorisations de mise en marché**

Des copies de toutes les autorisations de mise en marché étudiées par d'autres organismes de réglementation des médicaments doivent accompagner la lettre sous forme d'annexe.

### **5.0 PUBLICITÉ, ÉTIQUETAGE ET MATÉRIEL ÉDUCATIONNEL**

#### **5.1 Exigences en matière de publicité et pré-autorisation**

La partie visible de tout matériel publicitaire<sup>16</sup> pour les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C, doit contenir, dans un encadré bien visible, la divulgation de la nature de l'autorisation de mise en marché et souligner la nécessité d'effectuer des essais pour confirmer l'avantage clinique du produit.

---

15 À titre d'exemple, mentionnons les études pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD), les études sur l'amplification PC, les nouvelles préparations ou les interactions médicaments-médicaments, les études menées auprès de personnes âgées, d'enfants, de populations particulières, les études sur les sexes, etc.

16 Le terme publicité inclut l'étiquetage promotionnel et la publicité. Il peut s'agir, entre autres, de brochures, de pamphlets, de fiches, de bulletins, de calendriers, de films et de diapositives, de documents publiés dans des revues, des magazines, d'autres périodiques et des journaux ainsi que de messages publicitaires diffusés par le truchement de médias, tels que la radio, la télévision ou Internet, ou au moyen de systèmes de communication téléphoniques.

Exemple :

« <Marque nominative>, indiqué pour <...>, bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. »

Le matériel publicitaire doit être consistant avec les restrictions spécifiques ou les conditions précisées dans la monographie. Tout énoncé dans la monographie ou l'étiquetage disant que l'indication est fondée sur des paramètres substitutifs et que l'avantage clinique du produit n'a pas été confirmé doit être présenté de façon claire.

Les promoteurs sont requis d'avoir obtenu une autorisation préalable du Conseil consultatif de publicité pharmaceutique (CCPP) pour tout le matériel promotionnel se rapportant aux produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C. Les questions liées à la pré-autorisation de ce matériel peuvent être adressées au CCPP :

Conseil consultatif de publicité pharmaceutique  
375, rue Kingston, bureau 200  
Pickering (Ontario) L1V 1A3  
Téléphone : 905-509-2275  
Télécopieur : 905-509-2486

Pour de plus amples renseignements, se reporter au document intitulé *Guideline on Advertising Disclosure for Drugs with "Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)"* sur le site Web du CCPP à l'adresse [www.paab.ca](http://www.paab.ca).

## 5.2 Étiquetage

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C seront assujettis à des critères d'étiquetage très rigoureux. À la discrétion de Santé Canada, les promoteurs peuvent aussi être requis de s'engager à des restrictions particulières en matière d'étiquetage, lesquelles seront déterminées au cas par cas. La section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments et la monographie de produit doivent accompagner chaque produit autorisé en vertu de la politique sur les AC-C. De plus, les professionnels de la santé doivent être informés dans la monographie de produit d'aviser les patients de la nature de l'autorisation accordée.

Les exigences liées à l'étiquetage seront évaluées au cas par cas, selon l'utilisation (p. ex, milieu hospitalier, administré par le médecin), l'indication (multiple ou unique) et d'autres considérations possibles.

### 5.2.1 Monographie de produit

La monographie de produit (MP) doit fournir les renseignements habituels tels qu'énumérés dans le document intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit*. Les sections dans lesquelles des critères spécifiques à l'AC-C pourront s'appliquer sont les suivantes :

- Section de renseignements généraux sur l'AC-C (voir l'annexe 2);
- Partie I : Indications et utilisation clinique; mode d'action et pharmacologie clinique; mises en garde et précautions; effets indésirables; posologie et administration;
- Partie II : Essais cliniques;
- Partie III : Section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments.

Encadré :

Un encadré est exigé pour tous les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C. Le texte doit apparaître dans les sections suivantes de la MP :

- immédiatement après l'information spécifique au produit qui figure sur la page couverture de la MP (Annexe 1);
- au début de chaque grande section de la MP. Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé, Partie II : Renseignements scientifiques et Partie III : Section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments; et
- dans les renseignements généraux sur l'AC-C fournis par Santé Canada (Annexe 2).

Dans les cas où des autorisations de mise en marché conditionnelles et non conditionnelles ont été délivrées pour le médicament, le texte de l'encadré doit être modifié afin de préciser la nature de l'autorisation de mise en marché pour chaque indication.

« *<Marque nominative> indiqué pour :*  
- *<>*  
*bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements sur <marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada à propos des avis de conformité avec conditions délivrés pour les médicaments à l'adresse*  
*<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>*

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]  
« *<Marque nominative> indiqué pour :*  
- *<>*  
*bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions. »*

L'encadré figurant à la page couverture ainsi qu'au début des Parties I et II, doit ressembler à ce qui suit :

*Section des renseignements généraux :*

Le texte à joindre à la MP immédiatement après la page couverture est fourni à l'annexe 2. Il contient les renseignements généraux liés à la délivrance de l'AC en vertu de la politique sur les AC-C.

*Identificateur symbolique :*

Chaque section de la MP pour laquelle le statut d'AC-C requiert une attention particulière<sup>17</sup> doit être identifiée par le symbole « AC-C » dans la marge gauche, à côté du numéro de la sous-section auquel il se rapporte.

---

17 Fait référence à tous les segments de la monographie de produit (MP) sur lesquels la nature de l'autorisation a des conséquences (par exemple, conditions d'utilisation, restrictions, mises en garde, etc.).

### *Indications et utilisation clinique :*

Le texte de cette section doit préciser que l'indication à laquelle un AC-C s'applique se base sur des renseignements prometteurs selon lesquels le produit serait utile dans le traitement de <x>.

### *Effets indésirables :*

Les produits ayant un AC-C peuvent être assujettis à des critères plus rigoureux de déclaration des effets indésirables qui doivent être mis en évidence dans la MP.

### *Essais cliniques :*

Les promoteurs rempliront le tableau qui résume les essais cliniques disponibles avec les renseignements, sur la foi desquels l'autorisation de mise en marché a été délivrée. Les détails sur les essais de confirmation ne doivent pas figurer dans cette section.

De plus amples renseignements sur la monographie de produit sont disponibles sur le site Web de Santé Canada.

## **5.2.2 Section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments**

Le promoteur doit présenter à Santé Canada la section de la monographie de produit intitulée Partie III : Renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments sous la forme décrite dans le document intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit*. La section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments doit être rédigée dans un langage simple, le consommateur étant défini comme un représentant du grand public. En plus d'une traduction dans un langage simple des renseignements contenus dans les parties I et II de la monographie de produit, la section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments doit contenir, dans un encadré bien visible, la divulgation de la nature de l'autorisation délivrée et la nécessité de mener des activités dans le but de confirmer l'avantage clinique du médicament. La section sur les renseignements pour le consommateur/renseignements pour les patients sur les médicaments remplace l'ancien « Feuillet d'information spécifique au produit »; elle sera affichée sur le site Web de Santé Canada à la délivrance de l'AC.

Voici ci-dessous un exemple de divulgation à l'intention du grand public qui doit figurer dans un encadré bien visible :

### **« Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est une forme d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la

base de données **prometteuses** sur son efficacité clinique, à la suite de l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves, qui mettent la vie en danger ou sévèrement débilitantes. Ils ont démontré un avantage prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des risques et des avantages correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont montré qu'ils présentaient un profil de risques et d'avantages sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de rendre ce produit accessible aux patients à la condition que le promoteur mène des essais cliniques supplémentaires pour confirmer les avantages escomptés, dans les délais convenus. »

### 5.3 Avis d'autorisation de mise en marché avec conditions

Tout produit ayant reçu un AC, admissible en vertu de la politique sur les AC-C, requiert un avis d'autorisation de mise en marché avec conditions afin de soutenir l'autorisation de mise en marché du médicament. Cet avis souligne l'autorisation de mise en marché avec conditions du produit de santé et sera communiqué au moyen d'*InfoVigilance* sur les produits de santé de Santé Canada.

L'avis d'autorisation de mise en marché avec conditions (voir l'annexe 3) indiquera la marque nominative et le nom propre du produit, sa forme posologique, sa concentration et ses indications, et divulguera la nature de l'autorisation accordée et la nécessité de communiquer cette information aux patients. Les liens pertinents vers la monographie de produit et les coordonnées du promoteur seront aussi indiqués. L'avis d'*InfoVigilance* sur les produits de santé sera publié sur le site Web de Santé Canada et transmis aux principaux groupes de soins de santé.

L'avis de mise en marché avec conditions sera préparé par Santé Canada. Par courtoisie, Santé Canada transmettra au promoteur une copie de l'information contenue dans l'avis de mise en marché avec conditions, telle qu'elle apparaîtra dans la publication *InfoVigilance* sur les produits de santé, deux jours ouvrables (48 heures) avant la parution de cette dernière. Le promoteur aura l'occasion de vérifier l'exactitude de l'information contenue dans l'avis de mise en marché avec conditions durant cette période de 48 heures.

Par contre, comme la publication d'*InfoVigilance* est mensuelle, l'avis d'autorisation de mise en marché avec conditions sera publié au cours du mois suivant l'obtention de l'AC.



## 6.0 PRÉSENTATIONS SUBSÉQUENTES

Les conditions associées à l'autorisation d'un produit, pour une indication particulière, demeureront jusqu'à ce qu'elles aient été remplies et que Santé Canada les aient retirées de l'AC. Avant que les conditions soient retirées, les présentations subséquentes seront traitées de la façon suivante :

- i) les changements supplémentaires (niveau 1) qui s'appuient sur les données concernant l'innocuité et l'efficacité contenues dans la présentation originale, pour laquelle une autorisation a été accordée en vertu de la politique sur les AC-C, seront traités comme des SPDN et si ces changements sont autorisés, le statut d'AC-C sera accordé. Des exemples incluraient, entre autres, une présentation pour une nouvelle concentration ou pour une nouvelle forme posologique;
- ii) les changements administratifs dans le nom d'un produit et (ou) d'un fabricant qui, par conséquent, s'appuient sur les données concernant l'innocuité et l'efficacité contenues dans la présentation originale obtiendront le statut d'AC-C s'ils sont autorisés; et
- iii) les présentations subséquentes pour une nouvelle indication doivent démontrer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacologie clinique indépendamment de la présentation d'origine. À ce titre, selon les résultats de l'examen des données fournies, de telles présentations peuvent obtenir un AC, avec ou sans conditions. Les présentations doivent être déposées comme supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) et faire référence aux données sur la composition chimique et sur la fabrication et aux données précliniques et cliniques de la pharmacologie (le cas échéant) de la présentation d'origine.

Les promoteurs doivent indiquer clairement, en déposant leur demande, que le statut d'AC-C a déjà été obtenu pour la présentation initiale, s'il y a lieu.

Si toutes les conditions associées à l'autorisation de la présentation d'origine ont été remplies et que Santé Canada les a retirées, le statut d'autorisation (c'est-à-dire [c.-à-d.] le statut d'AC-C) de toutes les présentations subséquentes qui s'appuient sur l'information en matière d'efficacité et d'innocuité fournie dans la présentation d'origine sera réexaminé et il sera modifié le cas échéant. Inversement, dès la révocation ou la suspension de l'AC initial, des mesures appropriées seront prises à l'égard de toutes les présentations ultérieures.

Le promoteur qui désire des précisions additionnelles sur le dépôt et le traitement des présentations subséquentes doit communiquer avec le Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>) de la Direction de la gestion des ressources et des opérations.

## **7.0 SUPERVISION DES ENGAGEMENTS**

### **7.1 Résiliation des conditions ou des restrictions**

PDN / SPDN ou PADN / SPADN pour lesquels des essais de confirmation ont été exigés :

Tel qu'indiqué dans sa Lettre d'engagement, les promoteurs soumettront les résultats des essais de confirmation à Santé Canada sous la forme d'un SPDN-C. La direction responsable peut déterminer, sur la base d'une évaluation complète des renseignements soumis par le promoteur, qu'une partie ou que l'ensemble des engagements ont été remplis. Dans les cas où tous les engagements ont été remplis et que l'avantage clinique du médicament a été confirmé, les conditions associées à l'AC seront retirées par Santé Canada.

PADN / SPADN pour lesquels aucun essai de confirmation n'ont pas été exigés :

Les conditions associées à l'AC de la PADN seront retirées par Santé Canada lorsque l'avantage clinique du médicament aura été confirmé par le PRC et que les conditions auront aussi été retirées dans le cas du PRC. Le promoteur de la PADN soumettra un SPADN-C (étiquetage seulement) afin que les conditions soient retirées dans les 90 jours. Il incombe au promoteur de la PADN de vérifier dans la base de données des AC et la dernière version des monographies de produit la présence de toute mise à jour au sujet du produit de référence canadien.

### **7.2 Négociation d'une nouvelle Lettre d'engagement**

Si, basé sur le résultat de l'évaluation, les engagements n'ont pas tous été exécutés ou si les promoteurs ne prévoient pas être en mesure de respecter les engagements convenus pour les essais ou d'entreprendre ou de terminer des essais de confirmation dans les délais convenus tel que décrit dans la Lettre d'engagement, le promoteur sera tenu de soumettre une nouvelle Lettre d'engagement à Santé Canada, tel que défini à la section 4.0. Le promoteur doit soumettre une lettre au directeur du bureau/centre approprié, demandant un changement aux essais de confirmation prévus et (ou) un prolongement des délais tout en fournissant une justification pour cette demande.

### **7.3 Incapacité de satisfaire aux exigences**

Tous les produits autorisés, y compris ceux admissibles en vertu de la politique sur les AC-C, sont assujettis aux dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son *Règlement*.

Si les évaluations suivantes démontrent que les engagements n'ont pas été remplis, la direction responsable communiquera avec le promoteur et discutera avec lui des étapes suivantes.

Pour les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C, l'omission de se conformer à un seul des éléments précisés dans la Lettre d'engagement pourrait entraîner l'émission d'une lettre en vertu de l'article C.01.013 du *Règlement* ou la demande par Santé Canada de retirer du marché le médicament ou l'indication autorisée en vertu de la politique sur les AC-C. Les motifs de retrait du marché, précisés dans le *Règlement sur les aliments et drogues*, peuvent être les suivants :

- i) le fait pour un promoteur de ne pas entreprendre ou de ne pas terminer des essais de confirmation pourrait amener Santé Canada à douter de l'innocuité et de l'efficacité du produit à ce stade. Le fait de ne pas fournir les résultats des essais de confirmation à la date précisée pourrait aussi être interprété comme un manque de preuve suffisante, à ce stade-ci, pour établir l'efficacité d'un médicament dans les indications recommandées. Dans un cas comme dans l'autre, l'examen sera confié au directeur qui pourra se prévaloir des dispositions de l'article C.01.013 du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- ii) si les essais de confirmation échouent à démontrer un avantage clinique et (ou) si de tels essais soulèvent un problème d'innocuité du médicament, l'autorité de réglementation peut être amenée à se prévaloir des dispositions de l'article C.08.006(2); et
- iii) à défaut de se conformer à toutes les exigences d'étiquetage autorisées ou après la mise en marché, le produit sera assujéti à des mesures d'application de la loi pouvant mener à un retrait du marché lorsque requis (C.08.008).

À la discrétion de Santé Canada et conformément à la réglementation des produits mis en marché, ce qui suit peut être discuté avec le promoteur (et sera évalué au cas par cas) :

- restriction de la population de patients ou de la distribution pour laquelle le médicament était autorisé (c.-à-d. en limitant les renseignements posologiques);
- distribution de matériel éducationnel supplémentaire en vue d'une utilisation éclairée; ou
- analyse de la surveillance après la mise en marché accrue.

Si Santé Canada émet un avis de révocation pour l'indication autorisée en vertu de la politique sur les AC-C ou lorsque le promoteur retire le produit du marché, Santé Canada n'acceptera d'examiner le SPDN-C que si des données sont présentées pour démontrer que toutes les conditions stipulées dans la Lettre d'engagement de l'AC original et qui étaient en souffrance ont été remplies.

## 8.0 ANNEXES

### ANNEXE 1 : Monographie de produit - exemple de page titre

#### MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<Symbole de classification> <**MARQUE NOMINATIVE**>

<Nom propre>

<Formes posologiques et concentrations>

<Norme pharmaceutique (s'il y a lieu)>

<Classification thérapeutique>

<Marque nominative>, indiqué pour <...>, bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester ses avantages cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

**Pour de plus amples renseignements sur <marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions délivrés pour les médicaments à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.**

« < Marque nominative> indiqué pour :

- <

bénéficie d'une autorisation de mise en marché Lettre sans conditions. »

<Nom du promoteur>

<Adresse du promoteur>

Numéro de contrôle de la présentation : # de contrôle  
[facultatif]

Date de rédaction :

<ANNÉE, MOIS, JOUR>

ou

Date de révision :

<ANNÉE, MOIS, JOUR>

## ANNEXE 2 : Notice de renseignements généraux de la monographie de produit

**Ce produit a été approuvé en vertu d'un avis de conformité avec conditions (AC-C) pour l'une de ses utilisations indiquées ou pour l'ensemble de celles-ci.**

### Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données **prometteuses** sur son efficacité clinique, à la suite de l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves, qui mettent la vie en danger ou sévèrement débilitantes. Ils ont démontré des avantages prometteurs, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable sur la base de l'évaluation de leurs avantages / risques. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont présenté un profil d'avantages / risques sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de rendre ce produit accessible aux patients à la condition que les promoteurs mènent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les avantages escomptés, dans les délais convenus.

### En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

Cette monographie de produit contient un encadré au début de chacune de ses principales sections qui précise en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole « AC-C » dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action et pharmacologie clinique
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Essais cliniques.

## **Déclaration des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie de produit**

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ces produits et de tout autre médicament au programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui de l'avantage escompté du produit. Ce n'est qu'après cette reformulation et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées à l'autorisation de mise en marché du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

### **ANNEXE 3 : Avis d'autorisation de mise en marché avec conditions**

#### **AVIS D'AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ AVEC CONDITIONS**

*Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est une forme d'autorisation de mise en marché assortie de conditions et accordée à un produit qui s'appuie sur des preuves d'efficacité cliniques **prometteuses** à la suite d'un examen de la présentation par Santé Canada. La communication d'un AC-C vise à fournir des détails sur le produit et la nature de l'autorisation accordée.*

*Les professionnels de la santé sont invités à déclarer à Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) toute réaction indésirable présumée être associée à des produits de santé commercialisés, y compris aux médicaments autorisés en vertu de la Politique sur les AC-C.*

#### **AUTORISATION AVEC CONDITIONS CONCERNANT <NOM DU PRODUIT>**

En vertu de la Politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), Santé Canada a publié un avis de conformité avec conditions concernant le produit appelé <marque nominative (nom propre)>, <formes posologiques et concentrations >, indiqué pour le traitement de <indication(s)>. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché pour cette indication.

Pour obtenir les renseignements d'ordonnance complets et les renseignements destinés aux patients et aux soignants, veuillez consulter la monographie canadienne de produit de <marque nominative>. La monographie de produit canadienne est accessible à l'adresse <URL du site Web> ou peut être commandée auprès de <nom de la compagnie> au <numéro sans frais>. Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

*Tous les avis de conformité avec conditions (AC-C) sont publiés dans le site Web de Santé Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

#### **ANNEXE 4 : Rapport d'étape sur les essais de confirmation en cours - exemple de rapport**

**Rapport d'étape annuel :** Présenté le (DATE)

**Fabricant / promoteur :**

**Produit :** MARQUE NOMINATIVE (principes actifs), voie orale, forme posologique et concentration

**No de contrôle de la présentation :** PDN, SPDN, PADN, SPADN (no de contrôle)

**Date de la Lettre d'engagement :** Année / mois / jour

**Description de l'essai de confirmation :**

**Calendrier de l'essai :**

Date de l'approbation du protocole, date du début du recrutement et date de la conclusion de l'essai, date de la dernière évaluation des patients, date de la présentation des résultats à Santé Canada.

**État d'avancement actuel :**

À venir, en cours, retardé, abandonné ou résultats présentés.

**Explication de l'état d'avancement :**

Brève description et mesures prises



## ANNEXE 5 : Foire aux questions

### **PROCÉDURES / DÉLAIS**

**1. La politique sur les AC-C est incompatible avec la Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues.** La Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues (LDGPD) est mise à jour régulièrement afin de refléter les changements incessants de la politique en matière de drogues. Les mises à jours subséquentes apportées à la LDGPD devront refléter tous les changements liés à la *Politique sur les avis de conformité avec conditions*.

**2. Expliquer pourquoi le délai d'évaluation cible d'une présentation pour un AC-C est-il plus long (200 jours) que le délai d'une présentation pour un traitement prioritaire (180 jours)?**

Les données à l'appui de l'autorisation en vertu de la politique sur les AC-C sont souvent :

- a) limitées en raison du petit nombre de patients admissibles à prendre part aux essais cliniques;
- b) basées sur les données d'un marqueur de substitution qui prédit l'avantage clinique; ou
- c) tirées d'essais de plus grande envergure dont les résultats finals sur la morbidité et la mortalité sont manquants.

Les présentations pour un AC-C sont comparables en taille aux présentations habituelles et les décisions réglementaires sont basées sur une évaluation clinique plus complexe de la preuve disponible et sur la détermination du profil avantages / risques du produit. Comparativement aux présentations pour un traitement prioritaire, plus de temps est nécessaire pour consulter à l'interne le personnel d'évaluation ou des experts de l'extérieur afin de déterminer la validité des paramètres cliniques ainsi que déterminer et discuter la nature des essais de confirmation avec le promoteur.

**3. Pourquoi les présentations pour un AC-C ne sont-elles pas admissibles à un statut de traitement prioritaire?** Afin de respecter l'objectif de la politique, en fournissant un accès rapide à des thérapies pour sauver la vie, les présentations qui demandent une prise en considération préalable pour un AC-C obtient un délai d'évaluation plus court, tenant compte de la nature prioritaire de la présentation et du temps à consacrer aux consultations, comme il est mentionné à la question 2. Les présentations admissibles à un AC-C, fondées sur la preuve incluant des marqueurs de substitution non validés ou qui ne possèdent pas de données sur les résultats finals, sont peu susceptibles de satisfaire aux exigences de la politique sur le traitement prioritaire. Par contre, les délais d'évaluation en vertu de la politique sur les AC-C reflètent le statut prioritaire de la présentation et, suite à une évaluation complète des renseignements contenus dans la présentation, les données pourraient soutenir l'autorisation à un AC-C.

\*Nota : un produit, ayant obtenu le statut de traitement prioritaire, peut toujours recevoir une autorisation avec conditions en vertu de la politique sur les AC-C, à la discrétion du bureau / centre de révision.

**4. Pourquoi demander une prise en considération en vertu de la politique sur les AC-C si le traitement prioritaire est plus rapide?** Voir la réponse à la question 3. La nature prometteuse des preuves contenues dans la présentation pour un AC-C n'est pas susceptible de remplir les critères d'un statut de traitement prioritaire. L'acceptation de preuves prometteuses en vertu de la politique sur les AC-C permettra toutefois de déposer une présentation de médicament admissible plus tôt qu'il est normalement possible et, si l'évaluation de la présentation est positive, permettra aux patients souffrant de maladies graves ou mettant la vie en danger d'avoir accès plus rapidement à de nouveaux médicaments prometteurs.

**5. Veuillez préciser l'impact du délai d'évaluation de l'AC-C sur les délais d'évaluation des autres présentations. Veuillez préciser si le début de l'évaluation d'une présentation habituelle ayant un délai cible de 300 jours sera retardé par une présentation pour un AC-C ayant une date de fin d'évaluation cible est plus récente.** Les présentations qui sont admissibles à une prise en considération préalable en vertu de la politique sur les AC-C ou celles qui ont un statut prioritaire sont ajoutées à la charge de travail d'évaluation de Santé Canada en tenant compte des délais d'évaluation plus courts.

L'ajout d'une présentation pour un AC-C à la charge de travail des présentations de drogues ne retardera pas nécessairement l'évaluation des présentations habituelles dont le délai d'évaluation est de 300 jours. La charge de travail comprend tous les types de présentations dans l'éventail des produits biologiques, pharmaceutiques et des instruments médicaux. S'il y a lieu, l'expertise médicale spécialisée de la DPBTG et la DPT se concentre sur l'évaluation des types de présentations correspondantes. Par conséquent, l'évaluation des présentations pour un AC-C ou prioritaires se fera avant l'évaluation des autres présentations **du même domaine thérapeutique**, qui ont une date de fin d'évaluation cible plus éloignée que celle des présentations pour un AC-C ou prioritaires.

**6. Si les engagements associés au produit n'ont pas été satisfaits pour des raisons autres que le souci d'innocuité, le promoteur doit être en mesure de déposer une autre présentation pour une autre indication sans avoir à remplir les engagements de la présentation originale.** Les présentations pour une nouvelle indication peuvent être déposées avec des renseignements complets sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité conformément à la *Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues*. Aucun renseignement ne peut faire référence aux données sur la composition chimique et sur la fabrication ou aux données cliniques non autorisées.

**7. Pourquoi afficher les AA-AC-C?** L'affichage des AA-AC-C permettra d'améliorer la transparence du processus, de souligner en termes généraux (c.-à-d. de nature non exclusive) la nature des essais de confirmation exigés du promoteur, incluant les délais ainsi que toutes restrictions énumérées dans la Lettre d'engagement. Il est absolument essentiel que les renseignements concernant les conditions de l'autorisation soient rapidement accessibles aux groupes de défense des patients, aux fournisseurs de soins de santé et aux groupes d'intervenants intéressés.

**8. Est-ce possible de demander un statut de traitement prioritaire ou une prise en considération pour un AC-C dans le cas d'une présentation subséquente pour une indication non comprise dans la présentation originale?** Oui. Les présentations subséquentes pour une indication non comprise dans la PDN originale sont déposées comme PDN ou comme SPDN et peuvent être admissibles en vertu des politiques sur les AC-C ou sur le traitement prioritaire si elles remplissent les critères d'admissibilité. Pour de plus amples renseignements, consultez respectivement les politiques sur le traitement prioritaire et sur les AC-C.

**9. Si, au moment d'une réunion habituelle ayant lieu avant le dépôt d'une PDN ou du SPDN pour un médicament quelconque, Santé Canada considère que les preuves sur l'efficacité présentées sont prometteuses mais incomplètes, est-ce que Santé Canada peut tout de suite suggérer de déposer la présentation pour prise en considération préalable en vertu de la politique sur les AC-C?** Il peut arriver que le personnel d'évaluation de Santé Canada conseille les promoteurs sur l'admissibilité possible de la présentation en vue d'une prise en considération pour un AC-C. Par contre, les renseignements présentés sont souvent insuffisants ou le personnel d'évaluation peut avoir besoin de temps supplémentaire pour évaluer les renseignements afin de confirmer l'admissibilité à l'AC-C. Dans les cas où les renseignements présentés sont suffisants, la décision sera rendue dans les 10 jours ouvrables suivant la rédaction finale du procès-verbal de la réunion. Aucune autre réunion ne serait nécessaire pour satisfaire aux exigences de la politique sur les AC-C. Pour de plus amples renseignements sur les réunions préliminaires, les promoteurs sont priés de communiquer avec l'Unité de gestion des présentations de la direction ou du bureau compétent(e).

**10. Pendant la réunion préliminaire, est-ce qu'on peut déjà discuter des détails et (ou) des questions liés aux essais cliniques de confirmation qui seront exigés?** Les détails et les exigences liés aux essais de confirmation associés à l'autorisation d'un AC-C ne deviennent apparents qu'à une étape plus avancée du processus d'évaluation. Ainsi, même si quelques conseils sont prodigués, ce n'est que par « principe », et ceux-ci sont subordonnés aux résultats de l'évaluation de la présentation. Généralement, il n'est pas possible de fournir ce genre de détails au moment de la réunion préliminaire, soit avant une évaluation complète de la présentation.

**11. Dans certains cas, le promoteur voudrait être conseillé par Santé Canada au début du processus de mise au point d'un médicament afin de discuter de la possibilité d'un AC-C.** En plus de participer à la réunion habituelle qui a lieu avant le dépôt de la PDN ou du SPDN, les promoteurs sont invités à présenter de brefs exposés au personnel d'évaluation de Santé Canada avant de déposer des demandes d'essais cliniques. Même s'il est possible de discuter de l'admissibilité en vertu de la politique sur les AC-C (selon le degré de la mise au point), il serait assez improbable de pouvoir discuter des détails liés aux essais de confirmation et des conditions associées à une autorisation possible lors de ces réunions (voir la réponse à la question 10).

**12. Le promoteur peut-il considérer l'évaluation comme étant terminée au moment de la**

**délivrance de l'AA-AC-C?** L'évaluation de l'ensemble de la présentation peut être considérée comme terminée au moment de la délivrance de l'AA-AC-C. Une évaluation supplémentaire du matériel exigé aura lieu dès la réception de la réponse à l'avis d'admissibilité. La décision d'autoriser le produit, en vertu de la politique sur les AC-C, dépendra du degré de satisfaction de Santé Canada à l'égard des éléments présentés, y compris ceux reçus en réponse à l'AA-AC-C.

**13. Les documents des RPP-C sont-ils propres au Canada?** Non. Les RPP-C sont des RPP liés aux produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C. Le « C » permet à la Direction des produits de santé commercialisés de suivre les RPP comme type de présentation et de les relier à un produit ayant reçu un AC-C.

### **PREUVE CLINIQUE / ENGAGEMENTS**

**14. Si les marqueurs de substitution validés peuvent être utilisés dans un programme mise au point clinique, les PDN ou les SPDN devraient être pris en considération pour un AC et non un AC-C. Il n'est pas certain que les essais cliniques produits à partir des données sur les marqueurs de substitution seulement puissent être considérés admissibles à une autorisation sans condition.** La décision d'accepter ou de rejeter un produit pour l'autorisation de mise en marché est complexe et basée sur un grand nombre de facteurs régis par des exigences réglementaires. Une autorisation d'AC sans conditions peut être accordée en fonction des données sur les marqueurs de substitution si la preuve d'efficacité, corroborée par ces marqueurs validés, est considérée comme substantielle et si toutes les exigences supplémentaires sont remplies. La décision liée à un AC-C n'est pas prise en fonction des données sur les marqueurs de substitution mais plutôt en fonction de la totalité de la preuve qui appuie l'efficacité du produit dans la présentation du médicament.

**15. Il semble que l'on accepte seulement l'avantage clinique de l'indication pour laquelle l'AC-C a été émis. Nous demandons que SC réévalue cette condition, en particulier pour les médicaments en oncologie. L'expérience américaine a réussi à démontrer un avantage clinique dans d'autres groupes démographiques à différents stades de la maladie.** Généralement un AC-C est considéré pour une indication dans le cas d'une maladie quand le traitement vise la maladie elle-même ou un stade spécifique de la maladie. Seuls les essais de confirmation peuvent capter les nuances d'une maladie selon ses différentes phases ou à différents degrés de gravité. L'oncologie est un exemple d'une situation où les différentes phases ou les différents degrés de gravité d'une maladie sont pris en considération dans les essais de confirmation. Ces essais peuvent ensuite contribuer aux options des schémas thérapeutiques de la maladie et tiendront compte des phases et des degrés de gravité de la maladie en question.

Après avoir discuté avec les organismes d'évaluation, nous croyons que la ligne directrice et le processus tel que décrits sont assez souples pour permettre certaines variations à l'intérieur d'une même maladie.

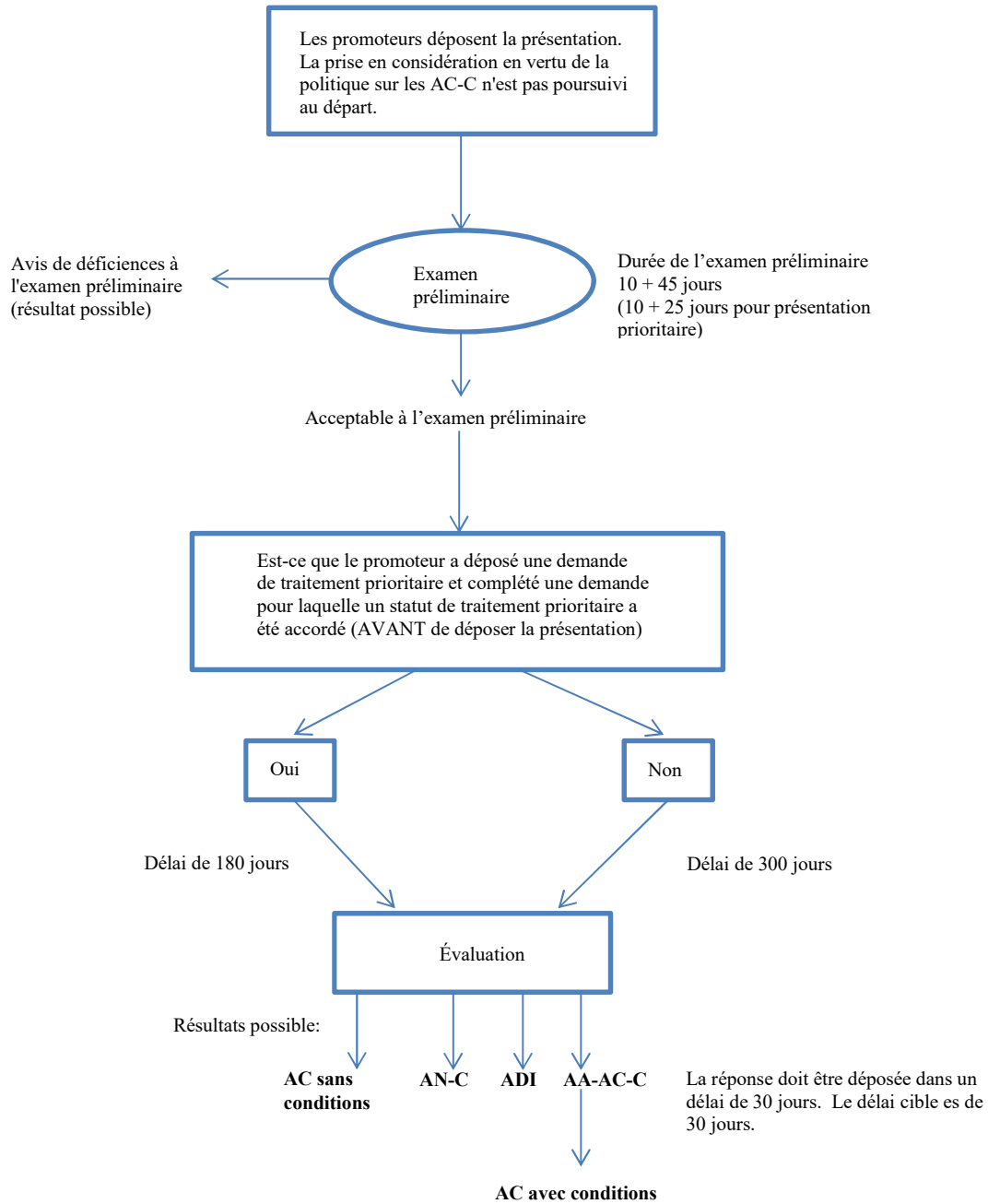
**16. La quantité de données à évaluer dans une PDN soumise pour un AC-C devrait être moindre puisque ces données ne sont pas complètes.** La quantité de données d'une présentation n'a aucun lien avec le statut d'AC ou d'AC-C. Il est impossible de comparer les délais d'évaluation de différentes présentations puisqu'elles présentent toutes un défi différent. Les données d'une présentation en vue de l'obtention d'un AC-C équivalent généralement à celles d'une PDN habituelle. Les preuves peuvent être appuyées par de nombreux essais dont les données ou les marqueurs de substitution sont eux-mêmes appuyés par des preuves qui, dans l'ensemble, se révèlent prometteuses. Les présentations de cette nature sont souvent plus longues à évaluer puisque les données sont souvent complexes et peuvent nécessiter des recherches plus poussées et (ou) des discussions avec d'autres évaluateurs ou des experts de l'extérieur afin de vérifier la validité des paramètres cliniques.

**17. Est-ce que les données doivent atteindre un certain niveau de signification ou peuvent-elles simplement tendre vers une signification statistique et être tout de même suffisantes pour un AC-C?** Les données doivent avoir une signification statistique et une pertinence clinique pour être prises en considération en vertu de la politique sur les AC-C.

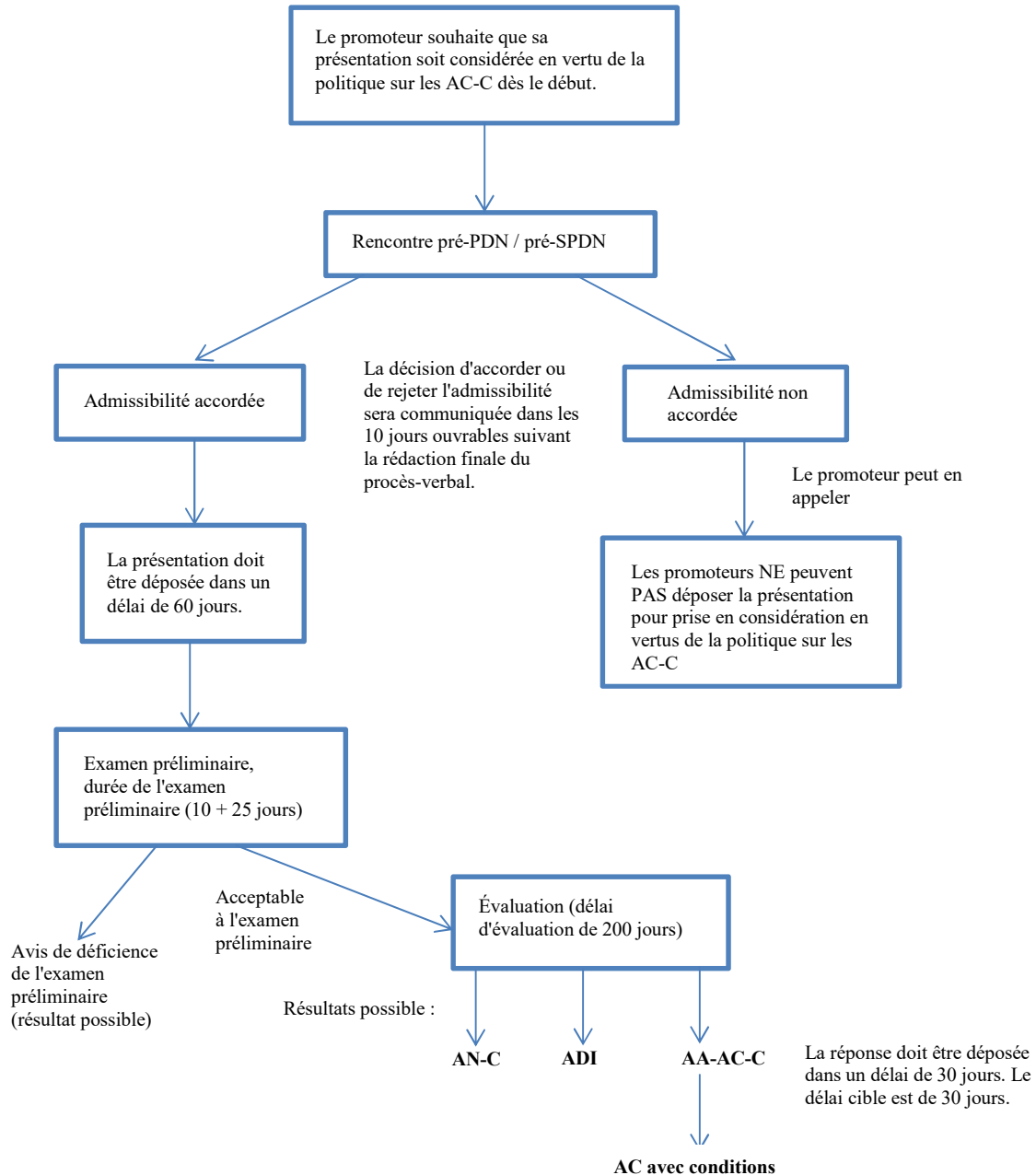
**18. Dans une situation où une nouvelle indication est autorisée en vertu de la politique sur les AC-C pour un médicament qui a déjà été autorisé conformément aux conditions régulières d'un AC, veuillez confirmer que l'échec des essais de confirmation à démontrer un avantage clinique engendrerait le retrait ou le rappel de l'indication autorisée en vertu de la politique sur les AC-C SEULEMENT et non le retrait du marché de ce médicament.** C'est exact.

**19. Les restrictions spécifiques seront-elle retirées une à la fois, au fur et à mesure que les données sont soumises et évaluées?** Non. Les conditions seront retirées de l'AC une fois que tous les engagements auront été remplis à l'acceptation de Santé Canada.

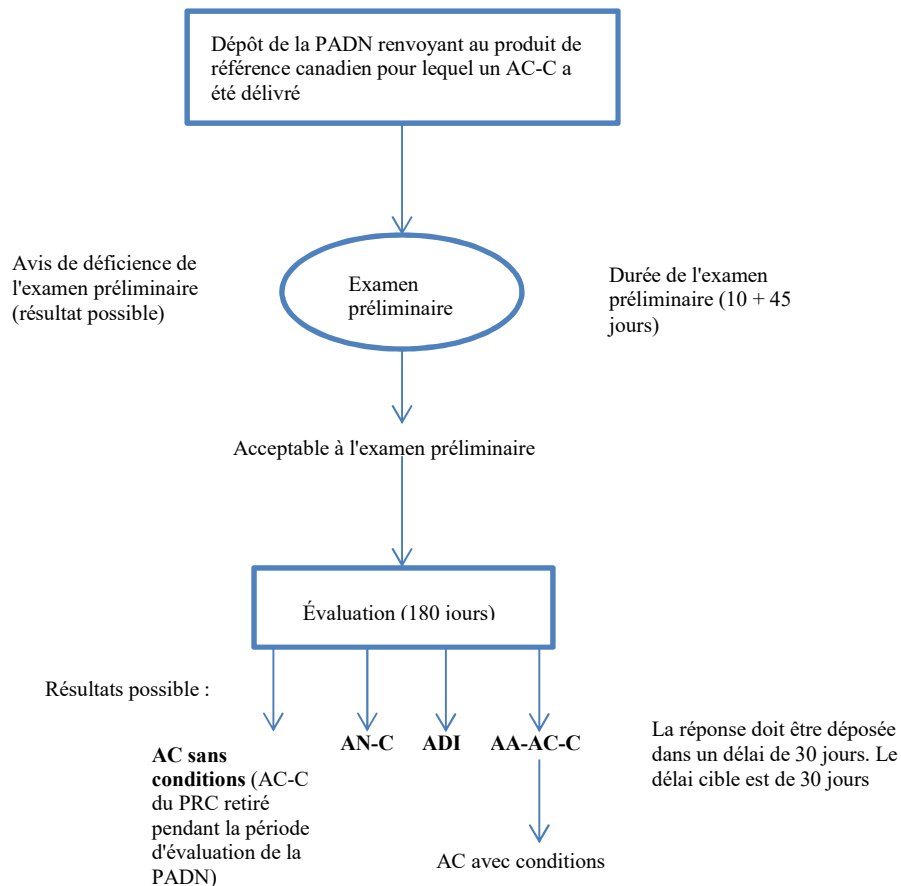
### ANNEXE 6a : Demande de prise en considération pour la délivrance d'un AC-C dans le cadre de l'évaluation d'une PDN ou d'un SPDN



## ANNEXE 6b : Demande de prise en considération préalable pour la délivrance d'un AC-C dans le cadre de l'évaluation d'une PDN ou d'un SPDN



## ANNEXE 6c : Évaluation d'une PADN ou d'un SPADN renvoyant à un PRC pour lequel un AC-C a été délivré





## **ANNEXE 7 : Avis concernant la révision de la ligne directrice et de la politique sur les avis de conformité avec conditions datés du 2 avril 2008 et du 17 mars 2009**

Le 2 avril 2008

Notre référence : 08-108989-515

Révision de la ligne directrice et de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) Santé Canada révisé actuellement la ligne directrice et la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C). L'objectif est de permettre aux promoteurs de soumettre une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) concernant un produit de référence canadien (PRC) pour lequel un avis de conformité (AC) aurait été reçu dans le cadre de la politique susmentionnée, et pour lequel les conditions énoncées dans l'avis d'admissibilité et la lettre d'engagement n'auraient pas été satisfaites.

Santé Canada acceptera ce type de PADN aux fins d'examen préliminaire. Les promoteurs de PADN doivent garder à l'esprit que l'AC a été accordé pour le PRC sous réserve que les promoteurs du PRC acceptent de répondre à certaines conditions, énoncées sommairement dans l'avis d'admissibilité et présentées en détail dans la lettre d'engagement. Ces conditions portent généralement sur des engagements à respecter après l'approbation, comme la collecte de données supplémentaires pour confirmer l'efficacité du nouveau médicament, la surveillance accrue de l'innocuité du produit et l'amélioration des modalités de communication avec les professionnels de la santé et les patients. Le respect de conditions similaires, et non forcément identiques, peut être exigé avant l'approbation de tout médicament de commercialisation subséquente en vertu de l'article C.08.002.1 (3)(d) de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues, aux termes duquel le ministre peut demander « tout renseignement ou matériel supplémentaire se rapportant à l'innocuité et à l'efficacité de la drogue nouvelle ».

Les promoteurs sont invités à communiquer avec le gestionnaire principal des projets réglementaires du Bureau des sciences pharmaceutiques avant de soumettre une PADN, afin de discuter du contexte d'évaluation clinique des conditions post-commercialisation. D'ici à ce que la révision de la politique et de la ligne directrice soit terminée, les conditions post-commercialisation que les promoteurs soumettant des PADN devront respecter seront établies au cas par cas.

Lorsque les ébauches des versions révisées de la politique et de la ligne directrice seront prêtes, elles feront l'objet d'une consultation. Pour de plus amples renseignements sur la politique et la ligne directrice en vigueur, consultez le site Web de Santé Canada à :

Politique : Avis de conformité avec conditions

Ligne directrice : Avis de conformité avec conditions

Si vous avez des commentaires sur le présent avis, veuillez nous en faire part à l'adresse ci-après, dans les 30 jours civils. Santé Canada en tiendra compte pour la révision de la politique et de la ligne directrice.

Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux  
Direction des produits thérapeutiques  
1600, rue Scott  
Immeuble Holland Cross, tour B  
2<sup>e</sup> étage, IA 3102C5  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Télécopieur : 613-941-1812  
Courriel : bureau\_politique\_enquete@hc-sc.gc.ca

Le 17 mars 2009

Notre référence : 09-106932-832

Le 2 avril 2008, Santé Canada a affiché un avis informant les intervenants qu'il révisait la Ligne directrice et la Politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C). Cette révision vise à permettre aux promoteurs de soumettre une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) relativement à un produit de référence canadien (PRC) pour lequel un avis de conformité (AC) aurait été reçu dans le cadre de la politique susmentionnée, et pour lequel le promoteur du PRC n'aurait pas encore satisfait aux conditions énoncées dans la lettre d'engagement.

Santé Canada avise les intervenants qu'il invitera les fabricants qui soumettent une PADN à prendre des engagements - semblables, mais non nécessairement identiques, à ceux fournis par un fabricant promoteur d'un PRC - avant l'approbation d'une PADN qui renvoie à un PRC pour lequel un AC aurait été reçu dans le cadre de la politique sur les AC-C.

Pour les produits de commercialisation ultérieure, les engagements minimaux seront les suivants : un engagement à effectuer une surveillance étroite et à fournir des données sur l'innocuité après la mise en marché de ces produits; et un engagement à ce que l'étiquette de ces produits et les documents connexes renferment les renseignements nécessaires pour permettre aux professionnels de la santé et aux patients de comprendre que le produit a été approuvé sous certaines conditions. Comme c'est le cas pour les PRC, ces conditions seront énoncées dans une demande de lettre d'engagement (semblable à l'avis d'admissibilité) et présentées en détail dans une lettre d'engagement concernant le produit de commercialisation ultérieur.

Des essais de confirmation ne seront pas forcément exigés de la part des fabricants qui soumettent des PADN qui renvoie à un PRC pour lequel un avis de conformité (AC) aurait été reçu dans le cadre de la politique sur les AC-C. La nécessité d'établir des conditions post-commercialisation,

comme des essais de confirmation ou une surveillance accrue après la mise en marché, sera déterminée au cas par cas.

Le présent avis sur les PADN entre en vigueur immédiatement.

Santé Canada poursuit la révision de la ligne directrice et de la politique. Dès que leur rédaction sera achevée, les ébauches des nouvelles versions de ces documents seront publiées aux fins de consultation.

La norme d'objectif de rendement cible pour ce type de révision n'a pas encore été établie. Jusqu'à ce que la norme d'objectif de rendement soit déterminée, ce type de soumission ne sera pas inclus dans l'objectif de rendement de calcul normalisé.

Les promoteurs soumettant des présentations sont invités à communiquer avec le gestionnaire principal des projets de réglementation du Bureau des sciences pharmaceutiques avant de soumettre une PADN qui renvoie à un PRC pour lequel un avis de conformité avec conditions (AC-C) aurait été reçu.

Pour de plus amples renseignements sur la politique et la ligne directrice actuellement en vigueur, veuillez consulter les pages suivantes du site Web de Santé Canada : Politique : Avis de conformité avec conditions et Ligne directrice : Avis de conformité avec conditions.

Les commentaires au sujet du présent avis seront pris en considération pour la révision de la politique et de la ligne directrice. Veuillez les faire parvenir aux coordonnées suivantes, dans les 30 jours civils :

Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux  
Direction des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
1600, rue Scott  
Holland Cross, tour B  
2<sup>e</sup> étage, Indice de l'adresse 3102C5  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Télécopieur : 613-941-1812  
Courriel: [bureau\\_politique\\_enquête@hc-sc.gc.ca](mailto:bureau_politique_enquête@hc-sc.gc.ca)