



Health
Canada

Santé
Canada

Ligne directrice à l'intention des promoteurs Exigences réglementaires Canadiennes applicables aux produits d'immunoglobuline intraveineuse

Date d'entrée en vigueur

2004-08-04

Date changements de nature administrative

2018-10-01



Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Guidance Document, Regulatory Requirements for Intravenous Immunoglobulin Products in Canada

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télec. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : octobre 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H13-9/27-2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-27944-2
Pub. : 180346

Avant-propos

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

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches 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 supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

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

Table des matières

Avant-propos	3
1. Introduction	5
1.1 Aperçu et objectif.....	5
1.2 Portée et application.....	5
1.3 Énoncés de politique.....	5
1.4 Contexte.....	5
2. Renseignements requis dans les présentations.....	6
2.1 Demandes d’approbation de produits d’IgIV.....	6
2.1.1 Généralités.....	6
2.1.2 Données sur la chimie et la fabrication (qualité).....	6
2.1.3 Données cliniques à l’appui de l’innocuité et de l’efficacité.....	6
2.2 Demande d’approbation de l’ajout d’une indication à celles(s) d’un produit d’IgIV approuvé	6
2.2.1 Généralités.....	6
2.2.2 Données sur la chimie et la fabrication (qualité).....	7
2.2.3 Données cliniques à l’appui de l’innocuité et de l’efficacité.....	7
3. Données sur l’innocuité et l’efficacité requises	7
3.1 Renseignements précliniques	7
3.1.1 Demande d’approbation de produits d’IgIV	7
3.1.2 Demande d’approbation de l’utilisation de produits d’IgIV non approuvés pour le traitement du PTI et des DIP/DIS	7
3.1.3 Demande d’approbation de l’ajout d’une ou plusieurs indications à celle(s) d’un produit d’IgIV approuvé.....	8
3.2 Renseignements cliniques	8
3.2.1 Généralités.....	8
3.2.2 Demande d’approbation de l’utilisation de produits d’IgIV approuvés et non approuvés pour des indications autres que le traitement des DIP/DIS et du PTI	8
3.2.3 Demande d’approbation de l’utilisation de produits d’IgIV non approuvés pour le traitement du PTI et des DIP/DIS	8
Renseignements	10
Annexes.....	11
Annexe A – Glossaire	11
Annexe B - Références	12

1. Introduction

1.1 Aperçu et objectif

Fournir aux promoteurs de produits d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) des indications concernant les exigences réglementaires applicables à ces produits, en particulier en ce qui a trait au minimum de données cliniques requises dans les présentations de produits d'IgIV approuvés et non approuvés.

1.2 Portée et application

La présente ligne directrice s'applique aux produits d'IgIV :

- Non approuvés au Canada.
- Approuvés au Canada, mais auxquels on souhaite ajouter une ou plusieurs indications.

1.3 Énoncés de politique

L'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) est un produit de fractionnement fabriqué à partir d'un pool de plasma humain. Les préparations d'IgIV renferment des molécules intactes d'IgG (anticorps du système immunitaire) et des sous-classes d'IgG dont la distribution est similaire à celle du sérum normal. Les préparations d'IgIV sont utilisées comme thérapie de substitution chez les patients présentant des déficits congénitaux ou acquis en immunoglobulines (Kazatchkine et al., 2000). Tous les produits d'IgIV actuellement commercialisés au Canada ont été approuvés dans le traitement des déficits immunitaires primaires (DIP) et du purpura thrombopénique idiopathique (PTI). On a également autorisé l'utilisation de certains de ces produits dans le traitement des déficits immunitaires secondaires (DIS), notamment la greffe de moelle osseuse allogénique, la leucémie lymphocytaire chronique à cellules B et les infections à VIH chez les enfants. Les préparations d'IgIV n'étant pas considérées comme identiques, on ne peut approuver un produit donné en se fondant sur l'innocuité et l'efficacité prouvées pour des indications établies pour d'autres produits d'IgIV commercialisés.

1.4 Contexte

Lors de la Conférence consensuelle organisée par la Société canadienne du sang sur l'optimisation de l'utilisation des IgIV tenue à Toronto, en octobre 2000, on a abordé des questions comme la nécessité de veiller à ce que les IgIV soient utilisées comme il se doit et que leur usage repose sur des preuves de leur efficacité et de leur innocuité. On a également recommandé à Santé Canada de s'assurer que l'homologation et l'étiquetage évoluent au même rythme que les études publiées sur l'efficacité et l'innocuité.

Le principal défi associé aux présentations d'IgIV est la rareté des données provenant d'essais cliniques bien conçus à l'appui des allégations sur l'innocuité et l'efficacité de ces produits pour des indications spécifiques. Les promoteurs doivent fournir des données pertinentes attestant de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité de leur produit d'IgIV, conformément aux

dispositions de la Loi sur les aliments et drogues et son règlement d'application. Toutefois, compte tenu des similitudes connues et, dans bien des cas, de l'expérience acquise sur le plan de la commercialisation de certains produits déjà approuvés dans d'autres pays, une quantité relativement limitée de données à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité provenant d'essais cliniques bien conçus et réalisés peut être acceptée par Santé Canada. Le présent document met en lumière les exigences réglementaires et l'information minimale requise pour l'approbation des présentations d'IgIV au Canada.

2. Renseignements requis dans les présentations

2.1 Demandes d'approbation de produits d'IgIV

2.1.1 Généralités

Une présentation de drogue nouvelle (PDN) doit être déposée conformément aux exigences du titre 8 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues. Les données soumises doivent satisfaire aux recommandations actuelles.

2.1.2 Données sur la chimie et la fabrication (qualité)

Des données complètes et détaillées sur la chimie et la fabrication (qualité) doivent être fournies conformément aux dispositions du titre 8 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.

2.1.3 Données cliniques à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité

a) Pour des indications autres que le traitement des DIP/DIS et du PTI

Des données complètes et détaillées provenant d'essais cliniques destinés à établir l'innocuité et l'efficacité du produit visé à l'égard de l'indication alléguée doivent être soumises conformément à la réglementation et aux politiques canadiennes pertinentes en vigueur (voir aussi la section 3.2.2).

b) Pour des indications liées au traitement des DIP/DIS et du PTI

Une quantité limitée de données cliniques (c.-à-d. provenant d'au moins un essai sur le produit indiqué pour le traitement des DIP et du PTI) peut être acceptée pour attester de l'innocuité et de l'efficacité. Les indications pour le traitement de DIS peuvent être acceptées sur la foi de données probantes fournies pour les DIP. Des données pharmacocinétiques sont requises, en particulier en ce qui concerne les DIP (voir aussi la section 3.2.3).

2.2 Demande d'approbation de l'ajout d'une indication à celles(s) d'un produit d'IgIV approuvé

2.2.1 Généralités

Un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) doit être déposé, conformément aux dispositions du titre 8 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.

2.2.2 Données sur la chimie et la fabrication (qualité)

a) Lorsqu'il n'y a aucun changement dans les données concernant la chimie et la fabrication, un renvoi à la présentation originale est possible.

b) Lorsque des changements ont été apportés aux données sur la fabrication, on doit soumettre un SPDN ou une modification à déclaration obligatoire, conformément aux politiques et aux règlements canadiens pertinents. Pour des renseignements complémentaires, consulter les documents suivants :

LIGNE DIRECTRICE Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité

https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-fra3.pdf

2.2.3 Données cliniques à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité

Des données complètes et détaillées provenant d'essais cliniques destinés à établir l'innocuité et l'efficacité du produit pour l'indication alléguée doivent être soumises conformément à la réglementation et aux politiques canadiennes pertinentes en vigueur (voir aussi la section 3 du présent document).

3. Données sur l'innocuité et l'efficacité requises

3.1 Renseignements précliniques

3.1.1 Demande d'approbation de produits d'IgIV

a) Données pharmacologiques : activité thérapeutique principale, activité thérapeutique secondaire, métabolisme et d'autres études jugées utiles pour l'établissement de l'efficacité et de l'innocuité de la drogue nouvelle.

b) Même si des données précliniques de base sur l'innocuité et la pharmacologie concernant l'indication alléguée doivent être soumises (p. ex. modèles animaux de la maladie applicables), des exceptions peuvent être faites au cas par cas, lorsque le promoteur peut fournir des preuves convaincantes que ces données ne sont pas pertinentes.

3.1.2 Demande d'approbation de l'utilisation de produits d'IgIV non approuvés pour le traitement du PTI et des DIP/DIS

Des données précliniques ne sont pas exigées, mais il faudrait soumettre des renseignements généraux sur les essais menés chez des animaux et d'autres données précliniques concernant l'innocuité, lorsqu'ils sont disponibles.

3.1.3 Demande d’approbation de l’ajout d’une ou plusieurs indications à celle(s) d’un produit d’IgIV approuvé

Il peut s’avérer nécessaire de fournir des données précliniques à l’appui de l’innocuité de la ou des nouvelles indications dont on demande l’approbation. Des exceptions peuvent être faites au cas par cas, lorsque le promoteur peut fournir des preuves convaincantes que ces données ne sont pas pertinentes.

3.2 Renseignements cliniques

3.2.1 Généralités

Une conformité rigoureuse aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) doit être observée dans déroulement et la documentation de tous les essais cliniques, conformément à la réglementation et aux politiques en vigueur. Pour obtenir des détails à ce sujet, consulter les lignes directrices tripartites de la Conférence internationale sur l’harmonisation (CIH) intitulées :

Ligne directrice : Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1)ICH thème E6(R2)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/efficacite/ligne-directrice-bonnes-pratiques-cliniques-addenda-integre-e6-r1-theme-e6-r2.html>

De plus, la conformité aux lignes directrices nationales et internationales sur l’éthique est requise.

3.2.2 Demande d’approbation de l’utilisation de produits d’IgIV approuvés et non approuvés pour des indications autres que le traitement des DIP/DIS et du PTI

Des données complètes et détaillées provenant d’essais cliniques destinés à établir l’innocuité et l’efficacité du produit pour l’indication alléguée doivent être soumises conformément à la réglementation et aux politiques canadiennes pertinentes en vigueur.

3.2.3 Demande d’approbation de l’utilisation de produits d’IgIV non approuvés pour le traitement du PTI et des DIP/DIS

3.2.3.1

Il est recommandé de respecter les critères minimaux suivants dans la conception et le déroulement des essais, lorsque l’indication a trait à une thérapie de substitution destinée à des patients atteints d’un déficit immunitaire primaire (DIP), d’un syndrome d’immunodéficience congénitale (SIDC) ou d’un déficit immunitaire secondaire (DIS) :

a) Un essai devrait comprendre un minimum de vingt patients en mesure d’être évalués et traités au moyen du médicament à l’étude, c’est-à-dire exclusion faite des sujets qui reçoivent le placebo (le cas échéant), et être d’une durée d’au moins six mois. Un nombre suffisant de patients devraient être inscrits pour pallier d’éventuels abandons et le fait que des patients

peuvent être perdus de vue en cours d'étude. La population de patients participant à un essai devrait être homogène (tous des patients ayant déjà été traités ou tous des patients n'ayant pas été traités).

b) Les critères diagnostiques (taux d'IgG et récurrence des infections) devraient être clairement définis dans le protocole d'étude, conformément aux lignes directrices actuelles sur les essais cliniques, et rigoureusement observés, pour tous les patients participant à l'essai.

c) On peut établir des comparaisons avec un produit d'IgIV déjà approuvé dans le cadre d'études d'une durée de six mois faisant appel à deux groupes de patients choisis au hasard ou encore, établir des comparaisons intra-patients :

i) Pour les patients ayant déjà été traités, on peut comparer les données obtenues dans le cadre d'un traitement d'une durée de six mois par le médicament à l'étude à celles d'une période similaire de six mois pendant laquelle le patient reçoit un produit d'IgIV approuvé;

ii) Pour les patients n'ayant pas déjà été traités, on peut comparer les données obtenues dans le cadre d'un traitement d'une durée de six mois par le médicament à l'étude à celles de la période de six mois précédant l'administration du médicament à l'étude.

d) Les comparaisons devraient viser les taux d'IgG, la fréquence des infections, l'usage d'antibiotiques, les périodes d'hospitalisation dues à une infection sévère et les journées d'école ou de travail perdues. Tous les paramètres devraient être bien documentés au cours des deux périodes de six mois pour pouvoir être comparés;

e) Des effets significatifs du point de vue clinique devraient être démontrés afin de déterminer clairement les effets du médicament à l'étude sur les paramètres cliniques et de laboratoire ou par rapport au produit d'IgIV homologué;

f) Les données sur l'innocuité peuvent être comparées de la même façon et porter sur des effets indésirables connus associés à des produits d'IgIV.

g) Les critères définitoires des infections (bénigne, modérée ou sévère) à consigner et à comparer devraient être clairement établis et observés durant l'étude. Cela s'applique aussi lorsque les registres quotidiens des patients sont utilisés pour consigner la survenue d'infections.

h) Les critères et les règles s'appliquant au cours de l'essai à l'utilisation d'antibiotiques (à administration orale et intraveineuse) à des fins prophylactiques et thérapeutiques devraient aussi être clairement définis.

3.2.3.2

Il est recommandé de respecter les critères minimaux suivants dans la conception et le déroulement des essais évaluant l'efficacité de produits d'IgIV dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

a) Un essai devrait comprendre un minimum de vingt patients en mesure d'être évalués et présentant un PTI chronique diagnostiqué qui doivent être traités à l'aide du médicament à l'étude. Le traitement et le suivi des patients devraient être d'une durée d'au moins six mois. Un nombre suffisant de patients devraient être inscrits pour pallier d'éventuels abandons et le fait que des patients peuvent être perdus de vue en cours d'étude.

b) L'essai devrait préférablement inclure un groupe témoin permettant de comparer le médicament à l'étude à un produit d'IgIV approuvé.

c) Les critères diagnostiques du PTI chronique devraient être clairement définis dans le protocole d'étude, conformément aux lignes directrices actuelles sur les essais cliniques, et rigoureusement observés pour tous les patients participant à l'essai. Au moment de se joindre à l'étude, les patients doivent présenter une numération plaquettaire égale ou inférieure à $20 \times 10^9/l$.

d) Les traitements concomitants autorisés et ceux faisant l'objet de restrictions (p. ex. corticostéroïdes) doivent être clairement définis.

e) Les critères d'efficacité devraient être clairement définis et évalués, notamment : augmentation minimale prévue de la numération plaquettaire, temps estimé pour atteindre une numération plaquettaire acceptable, durée de l'effet et mesure objective de l'impact sur l'hémorragie spontanée ou peropératoire.

3.2.3.3 Autres exigences

a) Les effets indésirables, les signes vitaux et les paramètres de sécurité habituels devraient être consignés et analysés par le biais de comparaisons entre différents groupes participant à l'essai. Il faudrait surveiller les effets du traitement sur la fonction rénale, les accidents thrombotiques anormaux et être à l'affût de toute infection virale ou d'autres infections transmissibles.

b) Des données complètes et à jour sur la surveillance post-commercialisation devraient être fournies.

Renseignements

Les demandes de renseignements additionnels et les questions concernant les exigences réglementaires et la possibilité de devoir tenir une réunion préalable aux présentations doivent être adressées à la :

Bureau des affaires réglementaires
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
100 promenade églantine, pré Tunney
Ottawa, Ontario
A/P 0601C
Télec. : 613-946-9520
hc.bgtd.ora.sc@canada.ca

Annexes

Annexe A – Glossaire

a) Acronymes

AC - Avis de conformité

BPC - Bonnes pratiques cliniques

CIH - Conférence internationale sur l'harmonisation

DIP - Déficits immunitaires primaires

DIS - Déficits immunitaires secondaires

IgG – Immunoglobuline G

IgIV - Immunoglobuline intraveineuse

PDN - Présentation de drogue nouvelle

PTI - Purpura thrombopénique idiopathique

SIDC - Syndrome d'immunodéficience congénitale

SPDN - Supplément à une présentation de drogue nouvelle

VIH – Virus de l'immunodéficience humaine

b) Termes

Produit d'IgIV approuvé - produit homologué par Santé Canada (pour lequel un avis de conformité a été délivré) et actuellement commercialisé au Canada.

Produit d'IgIV non approuvé - produit non homologué par Santé Canada, mais qui peut être offert sur d'autres marchés.

Annexe B - Références

Kazatchkine MD, Bellon B, Kaveri SV. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Multiple Sclerosis* 2000 (6)S2, S24-S26.

Maresky, Neil. Consensus Conference on Prescribing Intravenous Immune Globulin: Prioritizing Use and Optimizing Practice. Section 6, pp. 1-6. Société canadienne du sang. Toronto, Canada, 2000.

Pi, David; Petraszko, Tanya. *IgIV Utilization Management Handbook, First Edition*. Chapter 1. pp. 1-3. British Columbia Provincial Blood Coordinating Office, Colombie-Britannique, Canada, 2002