

Le 12 février 2013

## AVIS AUX INTERVENANTS

**Publication, aux fins de consultation, de l'ébauche de la ligne directrice :**  
*Exigences En Matière de Présentation et de renseignements relatifs aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE)*

À toutes les parties intéressées :

Cher Monsieur/Madame,

Le présent courriel est envoyé par Santé Canada, le ministère national de la Santé qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments avant d'en autoriser la vente au Canada.

Vous recevez ce courriel parce qu'il a été déterminé que votre groupe a être intéressé en le développement de l'ébauche de la ligne directrice pour les drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE) au Canada.

Santé Canada annonce la publication de l'ébauche de la ligne directrice *Exigences En Matière de Présentation et de renseignements relatifs aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE)* en vue d'une période de consultation de 75 jours qui se déroule du 12 février 2013 au 29 avril 2013 inclusivement. Santé Canada invite tous les intervenants intéressés à fournir leurs commentaires durant le cadre de son processus de consultation.

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

Si vous ne souhaitez pas participer à ce processus de consultation, veuillez ne pas tenir compte du présent courriel. Merci de votre collaboration.

### DIRECTIVES POUR PARTICIPER AU PROCESSUS DE CONSULTATION

#### 1. Veuillez

- lire *L'Ébauche: Lignes Directrices À L'intention De L'industrie Exigences En Matière de Présentation et de renseignements relatifs aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE)* et
- utiliser le formulaire ci-joint pour inscrire vos commentaires par numéro de section et numéro de ligne.

#### 2. Pour soumettre des commentaires à Santé Canada

- Veuillez faire parvenir vos commentaires par **courriel** à DPBTG.BPCI@hc-sc.gc.ca, en utilisant le formulaire fourni. Tous les commentaires seront pris en compte dans la rédaction de la version finale du document. La période de consultation de 75 jours se déroule du 12 février 2013 au 29 avril 2013 inclusivement.

- Cet avis est également disponible à l'adresse :

Télécopieur  
613-952-5364

Par la poste  
Bureau de la politique et de la collaboration internationale  
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0702B  
200, promenade du pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Canada

ÉBAUCHE

## FORMULAIRE DE COMMENTAIRES

**ÉBAUCHE DE LA LIGNE DIRECTRICE** : Exigences En Matière de Présentation et de renseignements relatifs aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE)

**VERSION** du 6 février 2013

**PÉRIODE DE CONSULTATION** : 75 jours, du 12 février 2013 au 29 avril 2013 inclusivement

**Commentaires soumis par :** <nom complet>, <entreprise/établissement>  
**Numéro de téléphone :** <numéro de téléphone>  
**Numéro de télécopieur :** <numéro de télécopieur>  
**Adresse :** <adresse postale complète>  
**Courriel :** <adresse de courriel>  
**Date :** <date de la présentation du formulaire de commentaires>

N° du commentaire	Section ou sous-section de la ligne directrice	N° de la ligne	Commentaires et justification	Texte révisé proposé
1				
2				
3				
4				
5				
etc.				



# ÉBAUCHE –

## LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

### EXIGENCES EN MATIÈRE DE PRÉSENTATION ET DE RENSEIGNEMENTS RELATIFS AUX DROGUES NOUVELLES POUR USAGE EXCEPTIONNEL (DNUE)

*La présente ligne directrice est diffusée uniquement aux fins de commentaires.*

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

DATE DE L'ÉBAUCHE	2013/02/06
-------------------	------------

**DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS**

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

© Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2012

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

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

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

N° au catalogue : E

ISBN

## AVANT-PROPOS

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

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

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

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

## TABLE DES MATIÈRES

1.0	INTRODUCTION .....	1
1.1	OBJECTIF .....	4
1.2	PORTÉE ET APPLICATION .....	5
1.3	ÉNONCÉS DE POLITIQUE.....	5
1.4	CONTEXTE .....	6
2.0	DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN ŒUVRE .....	7
2.1	RÈGLEMENTS APPLICABLES.....	7
2.1.1	BREVETS, PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ET PROTECTION DES DONNÉES .....	7
2.1.2	RENCONTRES PRÉALABLES À LA PRÉSENTATION .....	8
2.1.3	PRÉSENTATION.....	8
2.1.4	UTILISATION DES EXAMENS DE PAYS ÉTRANGERS .....	9
2.1.5	DÉLAI D'EXAMEN .....	9
2.1.6	FRAIS .....	9
2.2	DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES .....	10
2.3	RENSEIGNEMENTS ET EXIGENCES EN MATIÈRE DE PRÉSENTATIONS .....	10
2.3.1	RENSEIGNEMENTS ET EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ .....	10
2.3.2	RENSEIGNEMENTS NON CLINIQUES ET EXIGENCES CONNEXES .....	11
2.3.3	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET EXIGENCES CONNEXES .....	13
2.4	EXIGENCES POST-COMMERCIALISATION .....	14
2.4.1	PLAN D'ÉTUDE .....	15
2.4.2	PLAN DE GESTION DES RISQUES.....	16
2.4.3	DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DES MÉDICAMENTS .....	16
2.4.4	RAPPORT ANNUEL SUR L'INNOCUITÉ.....	17
2.5	ÉTIQUETAGE .....	18
2.5.1	MONOGRAPHIE DE PRODUIT .....	18
2.6	CHANGEMENTS APPORTÉS APRÈS LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION / CHANGEMENTS APPORTÉS APRÈS LA DÉLIVRANCE DE L'AVIS DE CONFORMITÉ .....	18

2.7	RESTRICTION DE LA VENTE (DISTRIBUTION) .....	19
	ANNEXE A – COORDONNÉES .....	20
	ANNEXE B – LISTE DES LIGNES DIRECTRICES PERTINENTES .....	21
	ANNEXE C – APPROCHE CANADIENNE RELATIVE AUX PLANS DE GESTION DES RISQUES (PGR)...	25
	ANNEXE D - SIGLES .....	26

ÉBAUCHE



## 1.0 INTRODUCTION

Santé Canada, l'autorité réglementaire fédérale qui évalue la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments à usage humain disponibles au Canada, reconnaît qu'il existe des circonstances extraordinaires dans le cadre desquelles les fabricants peuvent demander une autorisation de mise en marché d'une drogue nouvelle pour usage exceptionnel (DNUE). Les promoteurs des DNUE ne sont pas en mesure de fournir des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité pour ces produits thérapeutiques en raison de questions de logistique et d'éthique qui empêchent la réalisation d'essais cliniques appropriés sur des sujets humains.

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

*a) la drogue nouvelle est destinée à être utilisée :*

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

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

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

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

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

### 1.1 OBJECTIF

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

## 21 1.2 PORTÉE ET APPLICATION

22

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

26

27

## 28 1.3 ÉNONCÉS DE POLITIQUE

29

30 1.3.1 Le mécanisme de réglementation des DNUE ne s'applique qu'aux médicaments  
31 qui respectent le critère d'inclusion du paragraphe C.08.002.01(1). Il ne peut pas  
32 être appliqué aux médicaments qui remplissent les exigences de présentation de  
33 drogue nouvelle (PDN) prévues aux alinéas C.08.002 (2)g) et h).

34

35 1.3.2 Il est recommandé que les promoteurs de DNUE consultent Santé Canada dès le  
36 début et tout au long du processus de mise au point du médicament.

37

38 1.3.3 Dans une PDNUE, les promoteurs doivent fournir suffisamment de  
39 renseignements et de documents sur la qualité, les aspects cliniques, non cliniques  
40 et la période suivant la commercialisation de la DNUE.

41

42 1.3.4 Bien qu'il puisse y avoir des considérations spéciales dans le cadre du processus  
43 de traitement d'une PDNUE, comme la présentation d'un ensemble réduit de  
44 renseignements cliniques, celui-ci ne permet pas l'exemption aux exigences en  
45 matière de renseignements sur la qualité du produit (c.-à-d. chimie et fabrication).  
46 Les promoteurs doivent donc fournir un ensemble complet de renseignements sur  
47 la qualité avec leur PDNUE.

48

49 1.3.5 Il est essentiel de fournir un ensemble de renseignements non cliniques pour  
50 l'évaluation de la PDNUE puisque les exigences réglementaires en matière de  
51 renseignements cliniques sont moindres. Les promoteurs doivent donc présenter  
52 des renseignements non cliniques complets.

53

54 1.3.6 Les promoteurs doivent fournir avec leur PDNUE un ensemble plus grand de  
55 renseignements sur la période suivant la commercialisation.

56

57 1.3.7 Les décisions réglementaires sur l'autorisation d'une PDNUE ou d'une PADNUE  
58 seront fondées sur toutes les données fournies par le promoteur.

59

60 1.3.8 Lorsqu'un avis de conformité (AC) est attribué à la PDNUE ou à la PADNUE  
61 d'une DNUE, le médicament peut être vendu uniquement aux différents paliers de  
62 gouvernement (C.08.002.02).

63

64 1.3.9 Une DNUE pour laquelle un avis de conformité a été délivré ne peut être  
65 considérée comme un produit de référence canadien que dans le cadre d'une  
66 PADNUE [C.08.002.1(4)].

67  
68 1.3.10 Les PDNUE ne peuvent pas faire l'objet d'un examen prioritaire ni d'un avis de  
69 conformité avec conditions (AC-C) puisque les données probantes  
70 « prometteuses » ou « substantielles » sur l'efficacité clinique (préalables à la  
71 mise en marché) doivent être fournies dans la présentation et que ces  
72 renseignements sont limités pour les DNUE.

73

74

#### 75 **1.4 CONTEXTE**

76

77 Le *Règlement sur les aliments et drogues* a été modifié afin d'inclure un processus  
78 réglementaire propre aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE).  
79 Habituellement, des essais cliniques sur des sujets humains sont réalisés et les résultats  
80 sont inclus à l'ensemble de renseignements cliniques qui est fourni avec la présentation  
81 de drogue nouvelle [PDN] envoyée à Santé Canada, l'organisme fédéral qui assure  
82 l'innocuité et l'efficacité des médicaments destinés aux humains. Toutefois, il se peut que  
83 dans certaines circonstances extraordinaires et pour des raisons logistiques et éthiques, il  
84 soit impossible pour les promoteurs d'effectuer des essais cliniques sur des sujets  
85 humains afin de déterminer si le médicament convient aux fins prévues (p. ex. certains  
86 médicaments utilisés dans le cadre de contre-mesures médicales militaires). Il n'est pas  
87 possible d'appliquer le processus réglementaire habituel (c'est-à-dire les PDN et les  
88 présentations abrégées de drogue nouvelle [PADN]) pour les produits pour lesquels les  
89 renseignements cliniques sont limités, et le processus réglementaire pour les DNUE a été  
90 élaboré pour régler la question de l'examen de ces produits.

91

92 La réglementation des DNUE fournir une voie réglementaire d'autorisation des nouveaux  
93 médicaments dans des circonstances extraordinaires dans le cadre desquelles ces  
94 médicaments seraient utilisés et tient compte des défis que les promoteurs doivent relever  
95 pour réaliser des essais cliniques sur ces médicaments. Cette réglementation permet  
96 également aux promoteurs, pour appuyer leur présentation, d'utiliser les résultats des  
97 essais sur les animaux parallèlement aux résultats limités des études d'innocuité et  
98 d'efficacité sur les humains.

99

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

105

106

107

108

109

110

111

## 2.0 DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN ŒUVRE

### 2.1 RÈGLEMENTS APPLICABLES

Les DNUE sont assujettis de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* aux dispositions des titres 1, 1A (les licences d'établissement), 2 (Bonnes pratiques de fabrication) et 4 (produits biologiques) et des articles du titre 8 (des drogues nouvelles).

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

- a. le nouveau médicament est un équivalent pharmaceutique du PRC;
- b. le nouveau médicament est bioéquivalent au PRC d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, si le ministre l'estime nécessaire, d'après les caractéristiques en matière de biodisponibilité;
- c. la voie d'administration du nouveau médicament est identique à celle du PRC;
- d. les conditions thérapeutiques relatives au nouveau médicament figurent parmi celles qui s'appliquent au PRC [C.08.002.01(1)].

Pour en savoir davantage sur le processus lié aux présentations abrégées, veuillez consulter l'*Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD*. Consultez également les *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*.

#### 2.1.1 BREVETS, PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ET PROTECTION DES DONNÉES

Les DNUE sont soumis à tous les brevets, la propriété intellectuelle et la réglementation de protection des données qui s'appliquent.

Les médicaments génériques sont commercialisés uniquement après que le produit innovant ou de référence a été autorisé à être vendu au Canada et que le brevet a expiré ou que les dispositions pertinentes du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* sont respectées. Si les données sur le médicament de référence sont protégées, le médicament générique ne peut être commercialisé qu'après la fin de la période de protection des données. Les médicaments génériques sont assujettis aux lois et aux règlements indiqués dans le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et au paragraphe C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, ainsi qu'aux documents connexes *Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues* et *Ligne directrice :*

158 Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) (*révisé 2012*). Dans le  
159 cadre d'une PADNUE, le promoteur du médicament générique doit clairement identifier  
160 le produit auquel il compare directement ou indirectement son produit, conformément au  
161 *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et au paragraphe C.08.004.1  
162 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

163  
164

### 165 **2.1.2 RENCONTRES PRÉALABLES À LA PRÉSENTATION**

166

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

170

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

173

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

177

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

183

184

### 185 **2.1.3 PRÉSENTATION**

186

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

190

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

196

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

199

200

201

202

203

#### 2.1.4 UTILISATION DES EXAMENS DE PAYS ÉTRANGERS

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

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

#### 2.1.5 DÉLAI D'EXAMEN

Aucun changement ne sera apporté aux délais d'examen prévus des PDNUE et des PADNUE. Le délai d'examen est donc de 300 jours pour les PDNUE et de 180 jours pour les PADNUE.

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

#### 2.1.6 FRAIS

Aucun changement ne sera apporté aux frais associés aux PDNUE et aux PADNUE.

Les frais associés à ces types de présentations sont les mêmes que ceux établis pour les PDN et les PADN.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la politique de recouvrement des coûts de Santé Canada, consultez la *Ligne directrice – Frais pour l'examen des présentations et de demandes de drogue*.

Une demande et une justification de remise des frais peuvent être présentées en même temps que la PDNUE.

Pour en savoir davantage sur les frais associés à l'évaluation des médicaments, veuillez communiquer avec :

Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI)  
Direction des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
Téléphone : 613-941-7281  
Télécopieur : 613-946-5610  
Courriel : [cost.recovery@hc-sc.gc.ca](mailto:cost.recovery@hc-sc.gc.ca)

## 250 2.2 DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

251

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

258

259 Les promoteurs doivent inclure à leur demande d'autorisation tous les renseignements  
260 indiqués à l'article C.05.005 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

261

262

## 263 2.3 RENSEIGNEMENTS ET EXIGENCES EN MATIÈRE DE PRÉSENTATIONS

264

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

265

266

267 Conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*, les promoteurs doivent  
268 présenter une justification écrite d'au plus 20 pages montrant comment ils respectent les  
269 exigences établies au paragraphe C.08.002.01(1), c'est-à-dire comment le produit satisfait  
270 aux conditions d'utilisation mentionnées aux sous-alinéas C.08.002.01(1)a)(i) et (ii) et en  
271 quoi il ne satisfait pas aux exigences des alinéas C.08.002(2)g) et h), tel qu'il est indiqué  
272 aux sous-alinéas C.08.002.01(1)b)(i) et (ii). En règle générale, les justifications appuyant  
273 l'examen d'une DNUE sont fournies lors des rencontres préalables à la présentation afin  
274 que Santé Canada puisse les étudier.

275

276 Les promoteurs doivent présenter dans leur PDNUE suffisamment de renseignements et  
277 de documents sur la qualité, les aspects cliniques et non cliniques et la période suivant la  
278 commercialisation de la DNUE.

279

### 280 2.3.1 RENSEIGNEMENTS ET EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ

281

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

287

288

289

**2.3.1.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES : STABILITÉ À LONG TERME**

290

291

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

297

298

**2.3.2 RENSEIGNEMENTS NON CLINIQUES ET EXIGENCES CONNEXES**

299

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

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

309

310

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

319

320

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

321



322 Les études *in vitro* devraient également porter sur la possibilité d'effets « non ciblés » de  
323 la DNUE. Si l'activité de la DNUE comprend la liaison aux récepteurs ou à la substance  
324 CBRN, la possibilité de liaison à d'autres récepteurs ou à d'autres substances chimiques  
325 naturelles doit être évaluée.  
326

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

327  
328

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

329  
330

331 Les études *in vitro* doivent appuyer la pertinence pour les humains du modèle animal  
332 proposé. Des études démontrant le mécanisme d'action doivent être réalisées en utilisant  
333 les systèmes *ex vivo* humain et animal afin de déterminer la pertinence du modèle animal.  
334 Par exemple, lorsque l'activité de la DNUE dépend de la liaison aux sites actifs, des  
335 études *in vitro* doivent démontrer la relation entre la concentration et la liaison et le  
336 potentiel de réactivité croisée avec d'autres sites de liaison dans les systèmes humain et  
337 animal. Pour ce qui est des substances qui sont métabolisées, il faut également évaluer les  
338 différences entre les espèces par rapport aux voies de métabolisme. Les différences entre  
339 les espèces quant à la métabolisation de la substance CBRN peuvent déterminer la  
340 pertinence du modèle animal, par exemple, si la substance est métabolisée par  
341 l'isoenzyme CYP P450, qu'on ne retrouve pas dans le corps humain.  
342

343 Les études *in vivo* doivent démontrer l'efficacité potentielle de la DNUE. Elles doivent  
344 démontrer que le modèle animal réagit à la substance CBRN d'une manière similaire que  
345 chez l'humain et que la DNUE est efficace à prévenir un résultat défavorable lorsque le  
346 modèle animal est exposé à la substance CBRN. Pour les substances CBRN pour  
347 lesquelles l'exposition peut varier en raison de conditions environnementales ou de la  
348 nature de l'exposition, les études doivent être menées afin de démontrer l'efficacité  
349 potentielle dans diverses conditions, y compris celles représentant l'exposition maximale  
350 prévue à la substance CBRN.  
351

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

352  
353

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

362

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

374

375

### 376 **2.3.3 RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET EXIGENCES CONNEXES**

377

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

382

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

383  
384

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

390

391 Conformément au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(vi), pour toutes les conclusions  
392 appropriées sur la posologie tirées des essais *in vitro* et des modèles animaux, des études  
393 standards de phase I à doses croissantes doivent être réalisées pour déterminer la  
394 pharmacocinétique et la pharmacodynamique et fournir des renseignements préliminaires  
395 sur l'innocuité. Les études de phase II doivent permettre d'évaluer l'uniformité du profil  
396 de pharmacocinétique et de pharmacodynamique chez un plus grand nombre de sujets  
397 afin de raffiner davantage le schéma posologique approprié et évaluer l'innocuité. Les  
398 autres renseignements (p. ex. études toxicologiques) pertinents permettant de déterminer  
399 la posologie appropriée chez les humains seront également examinés.

400

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

401

402

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

409

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

414

415

## 416 2.4 EXIGENCES POST-COMMERCIALISATION

417

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

418

419

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

424

425

#### 426 **2.4.1 PLAN D'ÉTUDE**

427

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

442

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

449

450 L'étude ou les études doivent être effectués conformément aux bonnes pratiques cliniques  
451 (voir annexe B) pour améliorer la sécurité du sujet et de s'assurer de la qualité des  
452 données.

453

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

454

455

456 L'étude ou les études doivent être menées conformément aux bonnes pratiques cliniques  
457 pour améliorer la sécurité des sujets et assurer la qualité des données.

458

459 Si le plan d'étude n'est pas respecté, l'avis de conformité peut être suspendu  
460 [C.08.006(2)g)], ce qui signifie que l'autorisation de mise en marché est révoquée pour  
461 une période déterminée ou indéterminée.

462

463

#### 464 **2.4.2 PLAN DE GESTION DES RISQUES**

465

466 Conformément à l'Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des  
467 risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la  
468 pharmacovigilance » – thème E2E de la Conférence internationale sur l'harmonisation  
469 (ICH)<sup>1</sup>, publié par Santé Canada, les promoteurs doivent également fournir un plan de  
470 gestion des risques (PGR). Le PGR doit décrire les risques connus et potentiels de la  
471 DNUE dans les conditions d'utilisation proposées, contenir un plan de pharmacovigilance  
472 (PPH) pour surveiller l'innocuité, y compris toutes les études réalisées conformément au  
473 sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix), présenter les stratégies d'atténuation des risques, y  
474 compris l'étiquetage, pour accroître l'utilisation sécuritaire et efficace de la DNUE. Les  
475 promoteurs peuvent décider de suivre les *Lignes directrices sur les systèmes de gestion*  
476 *du risque pour les produits médicaux à usage humain*<sup>2</sup> de l'Agence européenne des  
477 médicaments (EMA) et d'utiliser le gabarit du *Plan de gestion des risques de l'Union*  
478 *européenne (UE) (PGR-UE)*<sup>3</sup> de l'EMA lorsqu'ils élaborent un PGR pour une DNUE. Le  
479 tableau 1 de l'annexe B montre une approche que les promoteurs peuvent appliquer pour  
480 utiliser le PGR-UE s'ils apportent les modifications nécessaires pour se conformer aux  
481 exigences canadiennes. Les promoteurs qui ont élaboré leur PGR dans d'autres formes  
482 reconnues intégrant tous les éléments des lignes directrices de l'UE peuvent fournir leur  
483 PGR avec leur présentation.

484

485

#### 486 **2.4.3 DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DES MÉDICAMENTS**

487

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

493

494

495

---

<sup>1</sup> Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (ICH)  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis\\_rmp\\_pgr\\_e2e-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php)

<sup>2</sup> Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (ICH)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis\\_rmp\\_pgr\\_e2e-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php)

<sup>3</sup> *ibid.*

496  
497

## 2.4.4 RAPPORT ANNUEL SUR L'INNOCUITÉ

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

*a) suivre le plan visé au sous-alinéa C.08.002.01(2)b)(ix);*

*b) fournir au ministre, avant le 1<sup>er</sup> octobre de chaque année et lorsque celui-ci lui en fait la demande afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue visée par l'avis de conformité, un rapport sur son utilisation, y compris une analyse critique des renseignements à jour disponibles concernant son innocuité et son efficacité.*

498  
499

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

505

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

519

520 Lorsqu'un avis de conformité (AC) pour la DNUE et un avis de conformité standard ont  
521 été délivrés, le fabricant doit rédiger et présenter un rapport sur les indications de la  
522 DNUE [C.08.008.1(2)]. Le rapport doit comprendre de l'information sur l'innocuité de  
523 toutes les indications du produit. Pour l'indication à l'égard de laquelle un AC standard a  
524 été délivré, le fabricant doit rédiger un rapport annuel conformément à l'article C.01.018.  
525 Les renseignements sur l'innocuité de l'indication de la DNUE doivent être inclus dans le  
526 rapport (C.01.018). Lorsque seul un AC pour la DNUE a été délivré, le fabricant doit  
527 rédiger et présenter un rapport pour l'indication de la DNUE [C.08.008.1(2)], mais il n'a  
528 pas à rédiger de rapport annuel (C.01.018).

529

530

531

532  
533

## 2.5 ÉTIQUETAGE

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

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

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

534

535

536 Pour l'indication de la DNUE, Santé Canada s'attend à ce que soient présentées : un nom  
537 de marque unique; des étiquettes distinctes [C.01.004(1)c)(vi)], c'est-à-dire des étiquettes  
538 intérieures et extérieures qui contiendront la mention susmentionnée indiquant que l'AC a  
539 été délivré dans le cadre d'essais cliniques restreints chez les humains; une monographie  
540 de produit distincte.

541

542

543

### 2.5.1 MONOGRAPHIE DE PRODUIT

544 Les promoteurs doivent consulter la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie :*  
545 *Monographies de produit* de Santé Canada pour en apprendre davantage sur les exigences  
546 en matière de monographie de produit. Dans le cas d'une PADNUE, les promoteurs  
547 doivent consulter l'*Ébauche de la ligne directrice à l'intention de l'industrie –*  
548 *Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de*  
549 *drogues dans le format CTD* de Santé Canada.

550

551

### 2.6 CHANGEMENTS APPORTÉS APRÈS LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION / CHANGEMENTS APPORTÉS APRÈS LA DÉLIVRANCE DE L'AVIS DE CONFORMITÉ

552

553

554 Un promoteur peut présenter une supplémentaire de l'information de post-marché à une  
555 PDNUE ou à une PADNUE pour présenter des renseignements qui sont  
556 considérablement différents de ceux contenus dans la présentation originale. Il doit y  
557 avoir suffisamment d'informations pour permettre au ministre de prendre la décision sur  
558 la sécurité et l'efficacité du médicament. Les promoteurs doivent également se consulter  
559 aux lignes directrices de Santé Canada sur les changements apportés après la délivrance  
560 de l'avis de conformité (voir l'annexe A).

561

562

563

564 **2.7 RESTRICTION DE LA VENTE (DISTRIBUTION)**

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

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

565

566 La vente d'une DNUE à l'égard de laquelle un AC a été délivré se limite aux entités  
567 autorisées, comme le gouvernement fédéral, provincial et territorial et les administrations  
568 municipales ou leurs représentants, et aux autres administrations et organismes autorisés  
569 (C.08.002.02).

570

571



**572 ANNEXE A – COORDONNÉES****573 Questions sur les présentations et les demandes d’essais cliniques sur les produits**  
**574 biologiques et radiopharmaceutiques**

575

**576 Bureau des affaires réglementaires (BAR)**

577 Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

578 Direction générale des produits de santé et des aliments

579 Santé Canada

580 200, promenade du pré Tunney

581 Indice de l’adresse 0701A

582 Pré Tunney

583 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

584

585 Courriel : bgtd\_ora@hc-sc.gc.ca

586 Téléphone : 613-957-1722

587 Télécopieur : 613-946-9520

588 Tél'imprimeur : 1-800-267-1245 (Santé Canada)

589

590

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

593

**594 Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI)**

595 Direction des produits thérapeutiques

596 Direction générale des produits de santé et des aliments

597 Indice de l’adresse : 3106B

598 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

599

600 Courriel : SIPDMail@hc-sc.gc.ca

601 Téléphone : 613-941-7283

602 Télécopieur : 613-941-0827

603

**604 Bureau des essais cliniques (BEC)**

605 Direction des produits thérapeutiques

606 Direction générale des produits de santé et des aliments

607 Indice de l’adresse : 3106B

608 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

609

610 Courriel : OCT\_BEC\_Enquiries@hc-sc.gc.ca

611 Téléphone : 613-954-6493

612 Télécopieur : 613-946-7996

613

**614 ANNEXE B – LISTE DES LIGNES DIRECTRICES PERTINENTES**

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

618  
619

**620 LIGNES DIRECTRICES DE SANTÉ CANADA**

621

**622 LIGNES DIRECTRICES GÉNÉRALES**

623

- 624 • Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues
- 625 • Préparation de présentations de drogues en format Common Technical  
626 Document (CTD)
- 627 • Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common  
628 Technical Document (eECT)
- 629 • Ligne directrice : données d'études non cliniques en laboratoire à l'appui des  
630 demandes et des présentations de drogues : respect des bonnes pratiques de  
631 laboratoire
- 632 • Avis : Catégorisation de produits thérapeutiques à la croisée entre les  
633 instruments et les drogues [2012-05-31]
- 634 • Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux [2005-11-30]
- 635 • Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de  
636 renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs  
637 (PBU) [2010-03]
- 638 • Ligne directrice : la protection des données en vertu de l'article C.08.004.01 du  
639 *Règlement sur les aliments et drogues*
- 640 • Ligne directrice : *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*  
641 (révisé 2012)

642

**643 LIGNES DIRECTRICES SUR LES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES**

644

- 645 • Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes  
646 d'essais cliniques

647

**648 LIGNES DIRECTRICES SUR LES PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS**

649

- 650 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Examen de noms de médicaments :  
651 Noms des produits de santé à présentation et à consonance semblables (PSPCS)
- 652 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit
- 653 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit, modèle  
654 de monographie – Annexe D
- 655 • Ligne directrice – Frais pour l'examen des présentations et des demandes de  
656 drogues

- 657 • Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y  
658 compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la  
659 pharmacovigilance » - thème E2E de la Conférence Internationale sur  
660 L'Harmonisation (ICH)
- 661 • Ligne directrice : Évaluation pré-commercialisation de l'hépatotoxicité des  
662 produits de santé [2012-04-18]
- 663 • Ébauche de politique : Exigences en matière de bioéquivalence : Médicaments  
664 qui présentent une pharmacocinétique non linéaire [2003-06-11]
- 665 • Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc
- 666 • Ébauche de la ligne directrice : Étiquetage des médicaments à usage humain
- 667 • Ligne directrice : Présentation des activités réglementaires de drogues en format  
668 Common Technical Document (CTD)
- 669 • Ligne directrice : Présentation des activités réglementaires de drogues en format  
670 Electronic Common Technical Document (eCTD)
- 671 • Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation de données  
672 comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le  
673 format CTD
- 674

#### 675 LICENCE D'ÉTABLISSEMENT DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

676

- 677 • Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour  
678 les licences d'établissement (GUI-0002)
- 679

#### 680 LIGNES DIRECTRICES SUR LA PÉRIODE SUIVANT LA COMMERCIALISATION

681

- 682 • Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre
- 683 • Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la  
684 qualité
- 685 • Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur  
686 l'innocuité et l'efficacité
- 687 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Examen de noms de médicaments :  
688 Noms des produits de santé à présentation et à consonance semblables (PSPCS)
- 689 • Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets  
690 indésirables des produits de santé commercialisés
- 691 • Ligne directrice – Frais pour l'examen des présentations et des demandes de  
692 drogue
- 693 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Monographies de produit
- 694 • Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Monographies de produit, modèle  
695 de monographie de produit – Annexe D
- 696

#### 697 LIGNES DIRECTRICES SUR LES BPF

698

- 699 • Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009,  
700 version 2 (GUI-0001)
- 701

702

**LIGNES DIRECTRICES SUR LES BPL**

703

704

- Lignes directrices sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) – édition 1998, version 2 (DIR-9801)

705

706

707

708

**LIGNES DIRECTRICES SUR LA QUALITÉ**

709

710

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : produits sanguins

711

712

713

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : produits biotechnologiques et biologiques

714

715

716

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : produits biothérapeutiques conventionnels

717

718

719

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : vaccins

720

721

- Conférence internationale sur l'harmonisation – directive Q7 – Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients actifs pharmaceutiques

722

723

- Santé Canada – Annexe 2 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Drogues visées à l'annexe D (drogues biologiques) (GUI-0027)

724

725

726

727

728

**DIRECTIVES DE LA CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR L' HARMONISATION (ICH)**

729

730

**RÉFÉRENCES SUR LES EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ**

731

732

- ICH; Directive Q5D – Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie

733

734

735

- Santé Canada; Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)

736

737

- ICH; Directive Q5B – Qualité des produits issus de la biotechnologie : Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN-r

738

739

740

- ICH; Directive Q3C(R5) – Impuretés : Directive sur les solvants résiduels

741

742

- Santé Canada; Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)

743

744

- ICH; Directive Q6B – Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie

745

- 746
- 747
- 748
- 749
- 750
- 751
- 752
- 753
- 754
- ICH; Directive Q5A(R1) – Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale
  - Agence européenne des médicaments (EMA); Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMA/410/01 Rév. 3 – Juillet 2011)

755

**RÉFÉRENCES SUR LES EXIGENCES NON CLINIQUES ET CLINIQUES**

- 756
- 757
- 758
- 759
- 760
- 761
- 762
- 763
- 764
- 765
- 766
- 767
- 768
- 769
- 770
- ICH; Directive S5 (R2) – Détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicinaux et toxicité pour la fécondité masculine
  - ICH; Directive S6 – Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie
  - ICH; Directive S8 – Études d'immunotoxicité des produits pharmaceutiques pour usage humain
  - ICH; Directive M3 – Études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques chez les humains
  - Organisation mondiale de la Santé (OMS); Guide de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins
  - Directives de l'ICH, série Innocuité (« I ») sur le site Web de Santé Canada
  - Directives de l'ICH, série Efficacité (« E ») sur le site Web de Santé Canada

771 **ANNEXE C – APPROCHE CANADIENNE RELATIVE AUX PLANS DE GESTION DES RISQUES (PGR)**

772 Tableau 1 – Lignes directrices sur les systèmes de gestion du risque des produits  
 773 pharmaceutiques à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et Plans  
 774 de gestion des risques de l'Union européenne (PGRUE)<sup>4</sup> – Approche répondant aux  
 775 exigences canadiennes en matière de PGR  
 776

Section des lignes directrices de l'EMA	Approche canadienne
Ensemble des lignes directrices	Remplacer le résumé des caractéristiques du produit par la monographie de produit canadienne
Section 3: Fondement juridique	Propre au contexte européen : ne s'applique pas au Canada
Section 4.1: Description du système de gestion du risque	Renvoie à la législation qui exige une description du système de gestion du risque : ne s'applique pas au Canada
Sections 4.3.1 à 4.4	Exigences en matière de PGRUE en Europe : Processus relatifs à l'autorisation centrale : ne s'applique pas au Canada
Section 4.5.2.2 : Populations non étudiées dans la phase de préautorisation : Expérience post-commercialisation	Une analyse de l'expérience post-commercialisation au Canada doit être présentée
Section 4.5.2.5: Épidémiologie	L'épidémiologie de la condition médicale au Canada doit être présentée
Section 4.5.2.7 : Autres exigences de l'UE	Tous ces éléments doivent être inclus dans la présentation canadienne
Section 4.6.1. : Activités courantes de pharmacovigilance	Dans le contexte canadien : surveillance des effets indésirables survenus au Canada tirés de la base de données du titulaire de l'autorisation de mise en marché, recoupement avec la base de données de Canada Vigilance et activités courantes de pharmacovigilance des rapports provenant de l'étranger
Section 4.10 : Autorisation de mise en marché	Renvoie aux recommandations formulées par le Comité des produits médicaux à usage humain (CPMUH) : ne s'applique pas au Canada
Section 4.13 : Présentation du PGRUE mis à jour	Les délais de présentation au Canada des documents relatifs au PDR mis à jour seront déterminés au cas par cas jusqu'à ce que Santé Canada et les intervenants acquièrent de l'expérience dans ce domaine

<sup>4</sup> Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guideld/vigilance/notice\\_avis\\_rmp\\_pgr\\_e2e-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guideld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php)

777

**ANNEXE D - SIGLES**

778	AC	Avis de conformité
779		
780	ADME	Absorption, distribution, métabolisation et excrétion
781		
782	BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
783		
784	BPF	Bonnes pratiques de fabrication
785		
786	CBRN	(Substance) chimique, biologique, radiologique et nucléaire
787		
788	CTD	Common Technical Document
789		
790	DIN	Numéro d'identification du médicament
791		
792	DNUE	Drogue nouvelle pour usage exceptionnel
793		
794	DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
795		
796	eCTD	Electronic Common Technical Document
797		
798	ICH	International Conférence on Harmonisation
799		
800	PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
801		
802	PADNUE	Présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel
803		
804	PCR	Produit canadien de référence
805		
806	PDN	Présentation de drogue nouvelle
807		
808	PDNUE	Présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel
809		
810	PEC	Protocole d'essai clinique
811		
812	PGR	Plan de gestion des risques
813		
814	PPh	Plan de pharmacovigilance
815		
816	PSPCS	Produits de santé à présentation et à consonance semblables